

Huber, Gottfried

Diss. München

1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Abteilung für Pädiatrische Genetik Leiter: Prof.Dr.J.Murken
an der Kinderpoliklinik der Universität München
Direktor: Prof.Dr.H.Spiess

Das Fehlen funktionstüchtiger Nieren (Agenesie, Dysplasie)
als Leitbefund kongenitaler Fehlbildungssyndrome -
Differentialdiagnose und genetische Beratung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gottfried Huber
aus
München
1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr.J.Murken

Mitberichterstatter: Professor Dr.H.Spiess

Dekan: Professor Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.1.1986

1.	Einleitung	1
2.	LiteraturÜberblick	3
2.1.	Geschichte	3
2.1.1.	Bilaterale renale Agenesie (BRA)	3
2.1.2.	E. Potters Beobachtung - POTTER Syndrom im engeren Sinn	3
2.1.3.	Dysplasia renofacialis - POTTER Syndrom im weiteren Sinn	4
2.1.4.	Funktionelle Nierenagenesie	4
2.1.5.	Renal nonfunction syndrome	5
2.1.6.	PCS - Komplex	5
2.2.	Symptomatik	6
2.2.1.	Die Nierenfehlbildungen	6
2.2.1.1.	Agenesie	6
2.2.1.2.	Aplasie	6
2.2.1.3.	Hypoplasie	7
2.2.1.4.	Dysplasie	7
2.2.1.5.	Gemischte Fehlbildungen	8
2.2.1.6.	Andere Nierenfehlbildungen	8
2.2.1.7.	Relative Beteiligung der verschiedenen Nierenfehlbildungen am POTTER Syndrom (im weiteren Sinn) nach Huschens	10
2.2.2.	Die nonrenalen Merkmale	11
2.2.2.1.	Facies	11
2.2.2.2.	Lungen, Respirationstrakt	13
2.2.2.3.	Harntrakt	13
2.2.2.4.	Genitaltrakt	14
2.2.2.5.	Skelettsystem	15
2.2.2.6.	Gastrointestinaltrakt	16
2.2.2.7.	Cardiovaskuläres System	17
2.2.2.8.	Sonstiges	17
2.2.2.9.	Relative Häufigkeit der Symptome im Überblick	18

2.2.3.	Klinische Befunde	20
2.2.3.1.	Relative Häufigkeit charakteristischer klinischer Befunde im Überblick	22
2.3.	Inzidenz	23
2.4.	Pränatale Diagnose	25
2.5.	Pathogenese	28
2.5.1.	Embryologie	28
2.5.2.	Vorstellungen zur Pathogenese	29
2.6.	Ätiologie	37
2.6.1.	Peristatische teratogene Faktoren	37
2.6.2.	Genetische Faktoren	42
2.6.2.1.	Chromosomenanomalien	42
2.6.2.2.	Spontanmutationen	46
2.6.2.3.	Familienbeschreibungen	46
2.6.2.3.1.	Zwillingsfälle	46
2.6.2.3.2.	Geschwisterfälle	47
2.6.2.3.3.	Fälle in der weiteren Verwandtschaft	48
2.6.2.3.4.	Zusätzliche familiäre Häufung anderer Nierenfehlbildungen	48
2.6.2.4.	Stammbäume mit möglichen monogenen Erbgängen	50
2.6.2.4.1.	Autosomal dominanter Erbgang	50
2.6.2.4.2.	Autosomal rezessiver Erbgang	54
2.6.2.4.3.	X-chromosomal gebundener rezessiver Erbgang	56
2.6.2.5.	Multifaktorielle Vererbung	57
2.7.	Bilaterale renale Agenesie oder totale Dysplasie in anderen Syndromen bekannter Ätiologie	60
2.7.1.	Branchio-oto-renales (BOR) Syndrom	60
2.7.2.	Kryptophthalmos-Syndrom	62
2.7.3.	Cerebro-oculofacio-skeletales Syndrom (COFS-Syndrom)	65

	Seite
2.7.4.	Winter Syndrom 68
2.7.5.	Meckel (-Gruber-) Syndrom 70
2.7.6.	VATER-Assoziation 71
3.	Problematik 76
4.	Material und Methode 77
5.	Eigene Fälle - Ergebnis 78
5.1.	Pathoanatomische und klinische Befunde 78
5.2.	Daten zur Familie der betroffenen Kinder 86
6.	Diskussion 90
6.1.	Korrelation der Befunde der eigenen Fälle zur Literatur 90
6.2.	Differentialdiagnose 93
6.3.	Genetische Beratung 100
7.	Zusammenfassung 105
8.	Literaturverzeichnis 106

1. Einleitung

Vor knapp 30 Jahren publizierte die amerikanische Pathologin Edith L. Potter (193) ihre originäre Beobachtung, daß Neugeborene mit Agenesie beider Nieren – einem mit dem extrauterinen Leben unvereinbaren Befund, der bis dato in der Literatur desöfteren beschrieben war – durch eine typische kraniofaziale Dymorphie, Hypoplasie der Lungen und andere, fakultative Begleitsymptome gezeichnet sind. Zehn Jahre später berichteten Braun und Groß (32) zwei Fälle, bei denen diese typischen Gesichtsdymorphien, wenngleich, wie von den Autoren beschrieben, mit leichten Abweichungen, bei ein- bzw. zweiseitiger Hypoplasie der Nieren vorlagen.

Das Spektrum der im Mittelpunkt stehenden primären Nierenfehlbildungen im Rahmen dieses mittlerweile in der Literatur unter verschiedensten Bezeichnungen gehandelten Symptomenkomplexes ("Potter Syndrom", "Dysplasia renofacialis", "Funktionelle Nierenagenesie", "renal-non-function syndrome" u.a.) ist groß. Zum anderen wurden auch Fälle bilateraler Agenesie der Nieren oder funktioneller Nierenlosigkeit mit ähnlichen facialem Dymorphiezeichen und fakultativen Begleitsymptomen im Zusammenhang mit anderen bekannten Syndromen beschrieben (z.B. Winter Syndrom, Branchio-otorenales Syndrom u.a.).

Für den Humangenetiker ist die Frage nach der ätiologischen Einheit eines solchen Symptomenkomplexes wie auch seine differentialdiagnostische Abgrenzung zu anderen Syndromen bekannter Ätiologie von besonderem Interesse, gerade deshalb, weil er ja auch prognostisch im Hinblick auf ein etwaiges Wiederholungsrisiko beraten soll. Ein eindeutig definiertes und abgrenzbares Syndrom als Voraussetzung für eine präzise Diagnose, wie auch die Kenntnis der Erbllichkeit bzw. Nichterbllichkeit des jeweils vorliegenden Fehlbildungskomplexes sind die Grundlage für seine Beur-

teilung einer eventuellen Risikosituation für Eltern, erstmalig oder ein weiteres mal ein krankes oder lebensunfähiges Kind zu bekommen. Die Erörterung möglicher Lösungswege zur Bewältigung einer Risikosituation, vor allem im Rahmen der pränatalen Diagnostik, soll dann den Ratsuchenden eine bestmögliche Entscheidungshilfe bieten.

In dieser Arbeit sollen zunächst die momentanen Vorstellungen über Symptomatik, Pathogenese und Ätiologie dieses Krankheitsbildes wie auch die Möglichkeiten der pränatalen Diagnostik dargestellt werden. Anhand von elf eigenen Fällen aus dem Patientengut der Genetischen Beratungsstelle der Kinderpoliklinik der LMU München, sowie wichtigen differentialdiagnostischen Fakten aus der Literatur, soll dann ein bestmögliches Vorgehen bei der genetischen Beratung diskutiert werden.

2. LiteraturÜberblick

2.1. Geschichte

2.1.1. Bilaterale renale Agenesie (BRA)

Seit der Erstbeschreibung durch Wolfstriegel (256) im Jahre 1671 wurden desöfteren Zusammenstellungen der bislang beschriebenen Fälle unternommen. Die wichtigsten sind in Tab.1 zusammengefasst. Demnach zählte Potter (193) zum Zeitpunkt der Veröffentlichung ihrer Beobachtung 140 publizierte Fälle mit BRA, zuletzt Huschens (112) 877.

Tab.1: Sammlungen "bisher veröffentlichter" Fälle von BRA

Autor			Zahl der Fälle
Coen	1883	(47)	32
Rosenbaum	1931	(209)	92
Madisson	1934	(145)	109
Amolsch	1937	(3)	119
Hinman	1940	(107)	136
Potter	1946	(193)	140
Levin	1952	(138)	168
Davidson & Ross	1954	(53)	232
Stockhausen	1969	(230)	317
Huschens	1981	(112)	877

2.1.2. E. Potters Beobachtung - POTTER Syndrom im engeren Sinn

Potter (193) beschrieb 1946 anhand von 20 Fällen ihres Obduktionsguts erstmals ein Syndrom, bei dem BRA in allen Fällen mit einer typischen kraniofacialen Dysmorphie verknüpft war (nähere Beschreibung unter 2.2.2.1.). Ihr Hinweis auf die Konstanz dieser charakteristischen Facies sollte nun die Verdachtsdiagnose der BRA bereits vor der Autopsie ermöglichen. Als weiteren wichtigen Befund stellte sie in allen Fällen eine Hypoplasie der Lungen fest. Andere fakultative

Fehlbildungen, v.a. des inneren und äußeren Genitales und des Skelettsystems, waren bereits anderen Autoren vor ihr aufgefallen (Rosenbaum, 209; Müller, 164; Amolsch, 3; Hinman, 107), auch sie werden unter 2.2.2. behandelt.

2.1.3. Dysplasia renofacialis - POTTER Syndrom im weiteren Sinn

Der Begriff wurde 1956 in einer Arbeit von Braun und Groß (32) eingeführt. Die Autoren berichteten darin ihre Beobachtung an zwei Fällen, bei denen sie Gesichtsveränderungen, die den von Potter (193, 194) bei BRA beschriebenen ähnlich waren, in Verbindung mit zwei- bzw. einseitiger Nierenhypoplasie vorfanden (die zweite Niere des unter Fall 2 beschriebenen Mädchens war ebenfalls fehlgebildet, aber funktionstüchtig. Das Kind, das zudem noch andere Mißbildungen aufwies, starb 4 1/2 jährlig an Dysenterie.). Mit ihrer Bezeichnung wollten sie die Bedeutung der Gesichtsdysplasie und der Nierenfehlbildungen in Form von Agenesie wie auch Hypoplasie im Sinne einer Mißbildungskopplung hervorheben. In der Folge wurde der Begriff teils dem POTTER Syndrom synonym ($\hat{=}$ POTTER Syndrom im weiteren Sinn. Stockhausen, 230; Niederalt et al., 171), teils ihm übergeordnet (Katschnig et al., 119) verwendet.

2.1.4. Funktionelle Nierenagenesie

In seinem Beitrag zur Problematik der Dysplasia renofacialis gibt Stockhausen (230) einen umfassenden Überblick über die Literatur zur BRA bis 1967. Aufgrund einer eher pathophysiologischen Sicht des Symptomenkomplexes, auf die im Rahmen der Pathogenese (2.4.) näher eingegangen werden soll, stellt er die Funktionslosigkeit der Nieren in den Mittelpunkt und schlägt die Bezeichnung der "funktionellen Nierenagenesie" als Hauptbefund der renofacialen Dysplasie vor.

2.1.5. Renal nonfunction syndrome

Auch Potter (196, 197) erkennt später die erweiterte renale Symptomatik im Zusammenhang des von ihr ursprünglich beschriebenen Syndroms an und sieht die pathophysiologische Tatsache des Fehlens funktionstüchtiger Nieren als zentrale Gemeinsamkeit der morphologisch so unterschiedlichen Nierenfehlbildungen. Sie wendet sich gegen die "unerwünschte" Bezeichnung "POTTER Syndrom" und legt die des "renal non-function syndrome" nahe.

2.1.6. PCS - Komplex

Källen und Winberg (116) nehmen das POTTER Syndrom als Teil eines umfassenderen Syndromenkomplexes an, in den sie auch das Syndrom der Caudalen Regression nach Duhamel (60) und die Sirenomelie einordnen. Zu dieser Auffassung kommen sie aufgrund der statistischen Analyse von 6168 Kindern, die aus 550000 Geburten der Jahre 1965-1971 in das Schwedische Register der congenitalen Fehlbildungen aufgenommen waren. Anhand von fünf Kardinalfehlbildungen (siehe 2.4.), die bei allen drei Syndromen häufig zu finden sind (allen voran die renale Symptomatik), konnten sie 73 der Kinder in diesen PCS-Komplex einordnen, dem sie auch eine gemeinsame pathogenetische Grundlage unterstellen.

2.2. Symptomatik

2.2.1. Die Nierenfehlbildungen

Fatale Fehlbildungen der Nieren stehen im Mittelpunkt der pathologischen Befunde, wobei eine morphologische Vielfalt beobachtet werden kann.

2.2.1.1. Agenesie

Unter Agenesie versteht man das vollständige Fehlen von renalem Gewebe bei makroskopischer und mikroskopischer Untersuchung, eine Organogenese hat nicht stattgefunden. Zudem fehlen die Ureter und in der Regel auch die Nierenarterien.

Potter (194) spricht in diesem Falle von primärer oder kompletter Agenesie der Nieren, im Gegensatz zu den Fällen, in denen Ureterrudimente mit oder ohne Spuren von Nierengewebe gefunden werden können, was sie als sekundäre Agenesie der Nieren bezeichnet. Die bilaterale renale Agenesie (BRA) ist die am häufigsten im Rahmen dieses Symptomenkomplexes beobachtete Nierenfehlbildung, wobei nicht bei allen Beschreibungen von obiger strenger Differenzierung ausgegangen werden kann.

2.2.1.2. Aplasie

Bei der Aplasie der Nieren ist das Organ in seiner Anlage zwar vorhanden, jedoch unterentwickelt, rudimentär, ohne normales Nierenparenchym, ohne die Fähigkeit zu normaler Funktion (Nation, 197). Ashley und Mostofi (7) verwenden synonym den Begriff Dysgenese, um die Störung in der Entwicklung des Organs zu unterstreichen.

Potter (195) setzt die Aplasie der Nieren ihrer sekundären Nierenagenesie gleich, das Vorhandensein von Ureterrudimenten reicht also für sie aus, einen Befund als Aplasie zu bezeichnen.

Insgesamt gesehen wird der Begriff nicht einheitlich verwendet, wobei vor allem Schwierigkeiten in der Abgrenzung zur Dysplasie der Nieren zu sehen sind.

2.2.1.3. Hypoplasie

Kongenitale Hypoplasie der Nieren liegt vor, wenn die Niere durch eine stark verminderte Anzahl ansonsten normal entwickelter Nephrone makroskopisch klein erscheint (Bernstein, 24; Schubert, 221). Dieser auch als "einfache Hypoplasie" bezeichneten Form kann eine "dysplastische Hypoplasie" gegenübergestellt werden, bei der neben regelrechten Nephronen auch fetale Strukturen als Ausdruck einer embryonalen Fehlentwicklung zu beobachten sind (Potter, 196).

Extrem ausgebildet sind die Übergänge zur Aplasie fließend, auch in der Abgrenzung zur Dysplasie dürften sie teils nicht klar gezogen sein.

2.2.1.4. Dysplasie

Der Begriff der renalen Dysplasie spiegelt in seiner vielfältig verwendeten Bedeutung die Klassifikationsschwierigkeiten bzw. die Uneinheitlichkeit wieder, wie sie auch bei der Einteilung cystisch veränderter Nieren gefunden werden.

"Dysplastisch", teils synonym mit allgemein "fehlentwickelt" verwendet (Oliver, 174) oder im weiten Sinn für alle cystischen Anomalien der Niere mit Ausnahme der ausdrücklich juvenilen oder adulten polycystischen Erkrankung (Bernstein, 24), werden nun in der Literatur meist solche Nieren oder Nierenbezirke bezeichnet, deren histologisches Bild durch das Fehlen normaler Tubuli und Glomerula bei Vorliegen knorpeliger Strukturen und sogenannter primitiver Tubuli charakterisiert ist (Potter, 196).

Dabei können die Nieren cystisch verändert sein oder nicht, makroskopisch vergrößert (hyperplastisch) oder verkleinert (hypoplastisch) segmental, multilokulär oder insgesamt (to-

tal), ein- oder beidseitig betroffen sein. Ihr Erscheinungsbild ist also sehr variabel, und so sind auch Bezeichnungen wie "multicystische Cystennieren" für große und "hypoplastische", auch "dysgenetische" oder "aplastische", "rudimentäre Cystennieren" für kleine derart mißgebildete Nieren zu finden.

Potter (196) führt diese Fehlbildung unter Typ II ihrer Klassifikation der Zystennieren (vgl. Tab.2), wobei sie einen Typ IIa (zystische Umwandlung des ganzen Organs) von einem Typ IIb (segmentale oder fokale Umwandlung) unterscheidet.

Nierenfehlbildungen dieser Art gelten als die häufigsten parenchymatösen Differentiationsstörungen (Potter, 196), wobei ein beidseitiger totaler Befall (bilaterale renale Dysplasie, BRD), der einer funktionellen Agenesie gleichkommt, die Minorität darstellt.

2.2.1.5. Gemischte Fehlbildungen

Bei einseitiger Agenesie, Aplasie oder Dysplasie der Niere handelt es sich um einen in der Regel klinisch unauffälligen Befund, soweit eine meist leicht hypertrophierte intakte Niere der Gegenseite den Ausfall der anderen funktionell kompensieren kann. Relativ selten (Ashley & Mostofi, 7; Potter, 196) liegt jedoch bei einseitigem Fehlen der Niere eine totale Dysplasie der Gegenseite vor. Ein solcher Befund entspricht dann funktionell einer BRA mit den selben fatalen Folgen für das betroffene Individuum und gleicher Begleitsymptomatik.

2.2.1.6. Andere Nierenfehlbildungen

Wenige Fälle mit Pottersymptomatik sind auch berichtet, bei denen etwa eine Hufeisenniere (Habedank, 95; Oppermann, 178; Pfeiffer, 189) als Nierenfehlbildung bei renofazialer Dysplasie angetroffen wurde, desweiteren auch Fälle mit Fehlbildungen des harnableitenden Systems und dadurch sekundärer Hydro-

nephrose (Habedank, 95; Fraga et al., 74), letztere auch beim Prune-belly-Syndrom (Pramanik et al., 199). Diese Nierenfehlbildungen sind pathogenetisch der Agenesie oder totalen Dysplasie (Potter Typ II) nicht vergleichbar und deshalb in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Zur Abgrenzung der anderen cystischen Nierenfehlbildungen von der hier behandelten teils auch cystischen Dysplasie der Niere sei die Differenzierung nach Potter (196) im Überblick angefügt (Tab.2).

Tab.2: Einteilung der Cystennieren nach Potter (196)

Typ	I	II	III	IV
Synonym verwendete Begriffe	Schwammniere infantile polycystische CN renaler tubulärer Gigantismus renale tubuläre Ektasie	Multicystische CN dysplastische, hypoplastische CN	Adulte Form der kongenitalen CN polycystische CN	CN mit Hydronephrose
Pathogenese	Fehlentwicklung aller Sammelrohre in der 2. Hälfte des intrauterinen Lebens	Schädigung der Ampullen Aktivität in all ihren Funktionen in der 1. Hälfte des intrauterinen Lebens, gewöhnlich vor der 10. Woche	multiple Störung der Aktivität einzelner Ampullen zu späterem Zeitpunkt des intrauterinen Lebens als in Typ II	Zystenbildung infolge Harnrückstaus bei Obstruktion in den ableitenden Harnwegen. Frühzeitige mechanische Störung der Ampullenfunktion
Histologie	Lokaler Gigantismus der Zwischenstücke der Sammelrohre; Anzahl der Tubuli, Nephronen und Interstitium normal	Keine normale Nierenstruktur vorhanden. Cystische Auftreibung der Sammelrohre, reichlich Bindegewebsentwicklung	Zysten in Sammelrohren, Tubuli u. Glomerula, normales und pathologisches Gewebe eng vermischt	Zystische Aufweitung der noch kurzen Sammelrohre u. jungen Nephronen (kapselnah)
Sonstiges	immer beide Nieren befallen früher postnataler Tod, - ursache ? nie mit POTTER-Symptomatik. Erbgang autos. rez. (Stoffwechseldefekt?, bei Ratten induziert durch Diphenylamin)	weitere Unterteilung: IIa: zystische Umwandlung des ganzen Organs IIb: segmentale oder fokale Umwandlung (seltener) sporadisches Auftreten, bei beidseitigem Befall oder einseitigem mit URA der Gegenseite, mit POTTER-Symptomatik	selten einseitig Erbgang autos. dom. Bestandteil bekannter Syndrome wie Trisomie D oder E, Meckel-S., Zellweger-S., Tubuläre Sklerose	

2.2.1.7. Relative Beteiligung der verschiedenen Nierenfehlbildungen am POTTER Syndrom (im weiteren Sinn nach Huschens)

Huschens (112) versucht in ihrer umfassenden Bearbeitung der Literatur zum POTTER Syndrom (1214 Fälle von der Erstbeschreibung der bilateralen renalen Agenesie bis 1979) in Anlehnung an Ashley und Mostofi (7) eine Unterteilung der Nierenanomalien im Rahmen der Pottersymptomatik entsprechend dem Status der Nieren und unterschiedlicher, der Nierenentwicklung nahestehender (vgl. 2.4.1.) Strukturen des Harnwegssystems, nämlich der Ureteren und des Wolff'schen Gangs (Tab.3).

Tab.3: Klassifikation der Nierendefekte im Rahmen des POTTER Syndroms nach Huschens (112)

Klasse	Nierenanomalie	Status von		
		Nieren	Ureteren	Wolff-Gang
I	Primäre bilaterale renale Agenesie (pBRA)	-	-	-
II	pBRA	-	-	+/?
III	Sekundäre BRA (sBRA)	-/dysgenetisch	+	+
IV	BRA	-	keine Angaben	
V	Bilaterale renale Aplasie (BRAp)	dysgenetisch	-	+
VI	pBRA oder BRAp	-	-	+/?
VII	Bilaterale Hypoplasie	dysgenetisch	+/-/?	+
VIII	Bilaterale Hypo-dysplasie	dysgenetisch	+/-/?	+
IX	Gemischte Anomalien	-/dysgenetisch (unilateral)	+/-	+/-

- = Fehlen; + = Vorhandensein; ? = nicht ersichtlich

Bei dieser Einteilung, die natürlich durch häufig unvollständige Angaben in der Literatur kompliziert ist, entsprechen die Klassen I-IV dem sogenannten POTTER Syndrom im engeren Sinn (bei bilateraler renaler Agenesie), die Klassen V-IX einer funktionellen Nierenagenesie und die Klassen I-IX dem POTTER Syndrom im weiteren Sinn.

Huschens (112) fand nun die Agenesie beider Nieren in 71,9% vertreten, die funktionelle Agenesie in 28,1% (bilaterale Aplasie 6,9%, bilaterale Hypoplasie 8,4%, bilaterale Hypodysplasie 7,6%, gemischte Anomalien 5,2%).

Bei Autoren, die mehrere Fälle aus eigener Beobachtung berichteten, ist eine andere Verteilung festzustellen:

So fanden etwa Knöpfle et al. (125) bei 20 Fällen in 25% bilaterale Agenesie, in jeweils 35% beidseitige Dysplasie oder asymmetrische Anomalien (in einem Fall war eine Niere dysplastisch, die andere normal). Stechele et al. (229) beobachteten unter 10 Fällen 40% mit Agenesie, 30% bilaterale Dysplasie und 30% gemischte Fehlbildungen.

2.2.2. Die nonrenalen Merkmale

2.2.2.1. Facies

Als auffälligstes und für den klinischen Aspekt wichtigstes Merkmal ist die von Potter (193, 194) erstmals beschriebene Gesichtsdysmorphie zu sehen. Das nun nach ihr benannte "Pottergesicht" wird in charakteristischer Ausprägung folgendermaßen beschrieben:

Der Augenabstand ist größer als normal (Hypertelorismus), eine Hautfalte überdeckt den inneren Lidwinkel (Epikanthus) und läuft unterhalb des Auges nach lateral in die Wangen aus. Diese Wangenfalte wird von Potter (196) als besonders charakteristisch hervorgehoben, ein Fehlen dieses Merkmals weise in aller Regel auf die Anwesenheit funktionstüchtigen Nierengewebes hin. Der Nasensattel ist breit, die Nase selbst unge-

wöhnlich flach, wobei die Nasenspitze nach unten weist ("Papageienschnabelnase"). Der Unterkiefer ist hypoplastisch und wirkt retrahiert (Mikrognathie, Retrognathie). Die Ohren setzen im allgemeinen tiefer als normal am Kopf an, die Ohrmuschel ist schüsselförmig, Lobulus und Antitragus sind verbreitert, der Tragus fehlt bisweilen. Insgesamt scheint das Ohr in die Länge gezogen, schlapp, da knorpelarm, und nach vorne geklappt.

Der gesamte Gesichtsausdruck wirkt greisenhaft, und diese Beobachtungen sind nach Potter charakteristisch genug, um die Verdachtsdiagnose einer gravierenden Nierenfunktionsbildung zu rechtfertigen.

Fig.1: Typische Potterfacies (nach Bildern aus Potter, 196)



Alle Merkmale sind variabel, keines konstant anwesend. Bain und Scott (12) fanden etwa bei 10 ihrer 50 beschriebenen Fälle (4xBRA von 28, 5xBRD von 17, 1xUrethraatresie von 5) die faciale Dysmorphie nicht ausgeprägt genug, um eine Diagnose vor Obduktion stellen zu können. Stockhausen (230) stieß in Gruppe 3 seiner Literaturübersicht - es handelte

sich um 74 Fälle von BRA, veröffentlicht in den Jahren 1945 - 1967 (Pottergesicht bekannt) - in 91% der Angaben auf das Vorliegen eines Pottergesichts. Huschens (112) ermittelte in ihrer Literaturlauswertung bezogen auf die Fälle seit Potters Erstbeschreibung für solche mit BRA 91% mit Pottergesicht, alle Nierenfehlbildungen eingeschlossen 89%.

2.2.2.2. Lungen, Respirationstrakt

Als weitere wichtige häufig assoziierte Fehlbildung, die im allgemeinen auch die Ursache für den frühen Tod der betroffenen Kinder darstellt, wird eine Hypoplasie der Lungen gefunden. Solche Lungen sind in der Regel klein und wiegen weniger als die Hälfte des dem Körpergewicht entsprechend zu erwartenden normalen Gewichts (Reale et al., 204). Histologisch zeigen sich die Alveolen in retardiertem Entwicklungsstadium, die Lungen weisen hauptsächlich tubuläre Strukturen auf, ähnlich dem Zustand des normalen Organs im frühfetalen Leben (Potter, 196).

Potter (193, 195) fand, wie auch Bain und Scott (12), hypoplastische Lungen in nahezu allen Fällen, während Stockhausen (230) bei 64 verwertbaren Angaben die Häufigkeit mit 75% angibt. Huschens (112) berichtet das Vorliegen einer pulmonalen Hypoplasie in 82% aller Fälle.

Desöfteren können auch klinische Befunde wie Atelektasen, fehlende oder schwache Entfaltung der Lungen, erhoben werden. Anomalien des übrigen Respirationstrakts wie etwa Trachealstenosen, Laryngealstenosen mit oder ohne Fistelbildungen sind äußerst selten und haben eine wichtige Bedeutung bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung anderer Syndrome.

2.2.2.3. Harntrakt

Wie bereits der Abhandlung über die Nierenfehlbildungen zu entnehmen, sind bei kompletter Agenesie der Nieren keine Ureteren angelegt, während in allen anderen Fällen in der Regel

Ureterstrukturen gefunden werden können.

Die Blase war bei Potters 50 BRA-Fällen (195) durchwegs hypoplastisch, mit tubulärer, dickwandiger Struktur, aber immer vorhanden. Stockhausen (230) fand, bezogen auf 64 Angaben, in 76,5% eine Mikrocystis, in 18,7% eine Agenesie der Blase, wobei dieser Befund gehäuft bei monströs mißgebildeten Feten angetroffen ward. Huschens (112) stellte eine hypoplastische Blase in insgesamt 40%, deren Fehlen in 35% der Fälle fest (bei sireniform Mißgebildeten 82%!).

Die Urethra zeigte sich in Stockhausens Sammlung (230) in knapp 60% betroffen (Atresie oder Agenesie, ohne Sirenen Atresie in 24,5%, Agenesie bei Sirenen 78%), Huschens (112) ermittelte eine Atresie in 20% (bei Sirenen 4%), eine Agenesie in insgesamt 29% (bei Sirenen 80%).

2.2.2.4. Genitaltrakt

Wie aufgrund der nahen embryologischen Verwandtschaft zu erwarten (vgl. 2.4.), ist eine Mißbildung der inneren Genitalien relativ häufig anzutreffen.

Während beim weiblichen Geschlecht vor allem die vom Müllerschen Gang (Ductus paramesonephricus) abgeleiteten Strukturen wie Uterus, Tuben und die cranialen Teile der Vagina betroffen sind, sind beim männlichen Geschlecht die des Wolffschen Gangs (Ductus mesonephricus), so Ductus epididymis, Ductus deferens und Samenblase, desöfteren mißgebildet oder fehlend. Die Keimdrüsen selbst sind typischerweise regelrecht.

Nur bei einem der 14 von Potter (195) beschriebenen weiblichen BRA-Feten bzw. -Kinder waren etwa Uterus und Vagina normal. Meist, nämlich in 10 Fällen, fehlten beide oder waren äußerst rudimentär. Stockhausen (230) berichtet ein Fehlen des Uterus in 100%, der Tuben in 43% und der Vagina in 86% der Fälle. Huschens (112) fand Anomalien des weiblichen inneren Genitales in insgesamt 82% der Fallbeschreibungen, hierbei vor allem auch am Uterus, Tuben und Vagina.

Über die inneren Genitale ihrer männlichen Fälle schreibt Potter (195, 196) nichts. Bei Stockhausen (230) ist ein Fehlen der Samenblase und des Ductus deferens in über 80% festgehalten, in 33% lagen Leistenhoden vor. Huschens (112) stellte in fast der Hälfte der beschriebenen Fälle ein- oder beidseitigen Kryptorchismus, zudem auch Anomalien der Vasa deferentia, fest. Insgesamt war in 81% das innere Genitale abnorm.

Häufig, bei monströsen Fehlbildungen wie Sirenen sogar typischerweise, sind auch die äußeren Genitale fehlend oder mißgebildet. Stockhausen (230) fand deformierte Genitale bei weiblichen Fällen mit 81% öfter erwähnt als bei männlichen mit 31%, bei monströs mißgebildeten Feten sogar in 90%. Auch Huschens (112) stieß auf mehr betroffene weibliche Fälle (50%), wobei es sich meist um ein Fehlen, eine Hypo- oder Hyperplasie der Klitoris handelte. Bei den 34% der männlichen Fälle waren vor allem Agenesie oder Hypoplasie des Penis, Hypospadie oder Hypoplasie des Scrotums beschrieben.

2.2.2.5. Skelettsystem

Von den häufig anzutreffenden Deformitäten, seltener auch Fehlbildungen im Skelettsystem sind die unteren Extremitäten öfter als die oberen und die caudale Region des Achsenskeletts öfter als die craniale betroffen (Müller, 164; Davidson, 53; Ashley, 7; Potter, 196). Potter (196) beobachtete bei nahezu allen Fällen mit BRA Abnormitäten der unteren Extremität, angefangen von wenigstens gebogenen Beinen und Kontrakturen in Hüft- und/oder Kniegelenk, Veränderungen des Sprunggelenks vom Sichel- bis zum Klumpfuß, bis hin zur Sirenomelie (16%), mit Einbeziehung des Beckens und der caudalen Wirbelsäule. Bain und Scott (12) berichteten das Vorliegen des Klumpfußes in verschiedenen Formen in 56% ihrer 50 Fälle, das größerer Mißbildungen der caudalen Körperregion (z.B. Spina bifida, Sirenomelie) in 14%. In Stockhausens (230) Gruppe A (BRA-

Fälle von 1671-1944) möchte man annehmen, daß wegen des Hauptinteresses auf monströse Fehlbildungen der unteren Extremität bei frühen Literaturbeschreibungen die diesbezüglichen Angaben mit 35% der 96 Fälle übergewichtet seien. In seiner Gruppe B (Fälle von 1945-1967) fand er unter den 74 Beschreibungen 12% Sirenen. Insgesamt waren die unteren Gliedmaßen in 51% betroffen, zu 32% Klumpfüße, 12% Gelenkkontrakturen. Huschens (112) stellte in ihrer Sammlung 141 Sirenen oder Sirenoide fest, entsprechend einem Prozentsatz am POTTER Syndrom von knapp 11% (40% der 308 Angaben zur unteren Extremität). Kniedeformitäten waren in 10% der Fälle (ohne Sirenen) beschrieben, Klumpfüße in 30%. Seltener Befunde waren auch Fehlen von Zehen oder Poly- und Syndaktylie. An der oberen Extremität überwiegt, im Gegensatz zur unteren, der Normalbefund. Beobachtete Fehlbildungen sind hier neben Agenesie von Knochenanteilen (v.a. Radius), Poly- und Syndaktylie, denen eher differentialdiagnostische Bedeutung zukommen dürfte (vgl. 2.7.; 6.2.), auch Gelenkkontrakturen und am häufigsten große, breite, plumpe Hände, die Huschens (112) in 35% unter 226 Befunden zählte. Einige Autoren halten solche "spatenförmigen" Hände für besonders charakteristisch und syndromobligat (Bain und Scott, 12; Habedank, 95).

Wichtige Defekte der caudalen Wirbelsäule sind, insbesondere bei monströsen Fehlbildungen, Fehlen oder Verkümmern des Kreuz- oder Steißbeins, bei Huschens (112) mit 27% insgesamt, 8,2% ohne Sirenen, vertreten (bezogen auf 308 erwähnte Stellen). Berichte über Spina bifida fand sie in 10%. Das Becken war in 14,8% von 115 Angaben rudimentär, deformiert oder asymmetrisch (ohne Sirenen), bei Sirenen sogar zu 99%. In 5% waren auch Anomalien der Halswirbelsäule erwähnt.

2.2.2.6. Gastrointestinaltrakt

In insgesamt 60% ihrer Fälle zeigten sich bei Potter (196) Abnormalitäten in der Entwicklung des Gastrointestinaltrakts.

Neben Nonrotation des Darms, Ösophagotrachealer Fistelung und Atresie des Duodenum fand sie auch hier vor allem die caudale Körperregion betroffen, so in 32%, darunter alle sirenomelen Feten, Agenesie von Colon sigmoideum und Rectum bei imperforiertem Anus. Auch bei Stockhausen (230) stand die Agenesie von Anus (28%) und Rectum (9,5%) bei den Darmmißbildungen im Vordergrund, und die Zahlen von Huschens (112) bestätigen dies ebenso: sie fand eine Analatresie in 56% (ohne monströs Fehlgebildete 43%), Agenesie und Atresie von Rectum bzw. Sigmoid in je 15%.

2.2.2.7. Cardiovasculäres System

Über die Fehlbildungen des Herzens liegen unterschiedliche Zahlen vor. Fand Potter (196) doch in 22% ihrer Fälle ein vitium cordis, ermittelte Stockhausen (230) in nur 8% bei 74 Angaben (Gruppe B) ein solches. Diese Zahl entspricht auch den 7%, die Källen und Winberg (116) bei ihrer Erfassung von 66 Fällen (47 BRA, 19 fBRA) angeben. Huschens (112) andererseits zählte unter Einbeziehung der offenen fetalen Blutwege 44%, darunter Ventrikelseptumdefekt in 10% und Vorhofseptumdefekt in 5%. Im Vergleich mit der Häufigkeit von Herzvitien innerhalb einer Zufallsgruppe stellt sie doch eine erhöhte Inzidenz beim POTTER Syndrom fest.

Hinzuweisen ist auf das gehäufte Fehlen einer Nabelarterie, ein Befund, der als typisch bei Sirenen angesehen wird (Bearn, 21).

Huschens (112) fand auch bei den nichtsirenoiden Fällen das Vorliegen nur einer Nabelarterie in 12% (214 Angaben) berichtet.

2.2.2.8. Sonstiges

Andere Organe wie Leber, Gallenwege, Milz, Pankreas, Schilddrüse und Thymus fand Huschens (112) in insgesamt 67% unauffällig. Sie verzichtet jedoch, da bezüglich der einzelnen Organe zuwenig Angaben vorlagen, auf eine prozentuale Berech-

nung der Häufigkeit der einzelnen Fehlbildungen.

Bei extrem mißgebildeten Feten sind bisweilen auch Fehlbildungen des ZNS wie Anencephalie, Amyelie oder Meningomyelozelen beschrieben, innerhalb des Gesamtkomplexes jedoch selten (Huschens, 112).

In einigen Arbeiten (Brownstein et al., 33; Daiker et al., 52; Hammar et al., 99; Biedner, 27) wurde auf Veränderungen am Auge wie Mikrophthalmus, Kryptophthalmus, Katarakt, Keratozytenverarmung der Hornhaut, Hypoplasie des Ganglion retinae und seiner Nervenfasern, schwere Störungen der Retina- und Irisgefäße sowie Zeichen mangelnder Reife hingewiesen, die großteils bei keiner anderen Fehlbildung oder Augenerkrankung beobachtet worden seien. Sie wurden als, wenngleich nicht syndromobligat, sodoch pathognomonisch für das Vollbild des POTTER Syndroms bezeichnet (Daiker et al., 52). Auch ihnen dürfte allerdings zum Teil differentialdiagnostische Bedeutung beizumessen sein (vgl. 2.7.2., 2.7.3., 6.2.).

In 41% fand Huschens (112) eine trockene, zu weit erscheinende, oftmals als Cutis laxa beschriebene Haut erwähnt, die vor allem an den großen plumpen Händen auffällig ist (Potter, 196).

2.2.2.9. Relative Häufigkeit der Symptome im Überblick

Beim folgenden Überblick (Tab. 4) schließe ich mich den Zahlenangaben wie auch der Einteilung des Symptomenkomplexes in Fälle mit bilateraler renaler Agenesie (BRA), funktioneller bilateraler renaler Agenesie (fBRA) sowie Fälle multipel Mißgebildeter (Sirenen, Sirenoide, u.a.) von Huschens (112) an.

Tab. 4: Relative Häufigkeit der Symptome beim POTTER Syndrom

	BRA	fBRA	multi- pel Miß- gebildete	insgesamt
<u>Obligate Symptome</u> (häufiger 75%)				
Fatale Nierenfehlbildung				100
- BRA	100	-	59	72
- fBRA	-	100	41	28
Pottergesicht	91	84	85	89
pulmonale Hypoplasie	92	75	74	86
Agenesie der Ureteren (bilateral)	96	29	94	81
Fehlbildung des inneren Genitales	72	85	95	81
<u>Fakultative Symptome</u> (unter 75%)				
Analatresie	40	51	96	56
Vitium cordis	36	53	62	44
Cutis laxa	48	24	22	41
Hypoplasie der Blase	52	33	14	40
Sirenomelie			83	40
Fehlbildungen des äußeren Genitales	17	43	92	39
Beckenanomalie	32	52	99	38
Fehlen der Blase	22	24	82	35
Klumpfüße (uni- und bilateral)	52	46	4	35
große, plumpe Hände	37	14	46	35
Anomalien von Leber, Gallenwegen, Milz, Schilddrüse, Thymus	28	43	31	33
Fehlen einer A. umbilicalis	7	35	72	31
Fehlen der Urethra	7	16	80	29
Deformität der caudalen Wirbelsäule	11	28	60	26
Uretraatresie	20	33	4	20
Fehlen von Knochenantei- len d. oberen Extremität	11	7	27	15
Ösophagusatresie	6	9	11	8
Spina bifida	5	11	20	8
Gelenkkontrakturen	10	10	4	6

2.2.3. Klinische Befunde

Wie aus den Arbeiten von Potter (196, 198), Stockhausen (230) und Huschens (112) hervorgeht, werden die meisten Potterkinder unreif und vor dem errechneten Termin geboren. Bei Potters 50 BRA-Fällen lag die Tragzeit in 60% unter 38 Wochen (196). Stockhausen (230) errechnete ein durchschnittliches Gestationsalter von 35,5 Wochen, 32% der Kinder kamen zum erwarteten Termin. Huschens (112) fand 60% Frühgeborene, als durchschnittliche Tragzeit ermittelte sie 36,4 Wochen, wobei 84% der Kinder spontan geboren wurden.

Ein erstaunlich hoher Prozentsatz der Kinder wird in Steißlage angetroffen: Während diese normalerweise in etwa 3% aller Entbindungen vorgefunden wird, ermittelte Stockhausen (230) bei 40 Angaben 57%, Bain und Scott (12) bei ihren 50 Fällen (BRA und fBRA) 60%, und Huschens (112) bei 209 Angaben 63%.

Auffällig ist spätestens bei Geburt fast immer ein hochgradiger Mangel an Fruchtwasser (Oligohydramnion, Anhydramnion), bei Agenesie wie auch bei totaler beidseitiger Dysplasie der Nieren als Ausdruck der fehlenden Exkretionsfähigkeit des Organismus (vgl. 2.4.). Huschens (112) fand bei 214 Angaben zur Fruchtwassermenge in 84% ein An- bzw. Oligohydramnion vor.

Die Plazenta ist in der Regel ohne nennenswerte Abnormalitäten, manchmal kleiner als normal (Potter, 196; Huschens, 112). Häufig enthält das Amnion kleine, opake Knötchen, bestehend aus abgelagerten, abgeschürften verhornten Plattenepithelzellen, besonders dicht in dem die Plazenta überdeckenden Teil (Landing, 135; Bain und Scott, 12). Dieser als Amnion nodosum, auch Vernix granulomatosis bezeichnete Befund wird durch das Oligohydramnion verursacht angenommen (Potter, 196; Bain und Scott, 12), Huschens (112) fand ihn in 28%.

Die unreifen Neugeborenen und Feten sind nahezu durchwegs untergewichtig, verglichen dem dem Gestationsalter entsprechenden Normalgewicht, wobei vor allem ab der 34. Woche eine deutliche Wachstumsretardierung zu beobachten ist (Potter, 193, S.90, Fig. 2-6; Bain und Scott, 12, S.842, Fig. 3). Stockhausen (230) ermittelte ein durchschnittliches Geburtsgewicht von 1,82 kg, Huschens (112) von 1,902 kg, wobei 94% der Fälle unter 2,8 kg lagen. In 30% war das Gewicht dem Gestationsalter entsprechend. Diese Wachstumsretardierung zeigt sich auch darin, daß 48% der Kinder in ihrer Körperlänge unter der Norm lagen, bei einer durchschnittlichen Kopf-Fuß-Länge von 41,7 cm.

Die Mehrzahl der Kinder wird zwar lebend geboren (Potter, 196: 62%, Stockhausen, 230: 75%, Bain und Scott, 12: 66%; Huschens, 112: 72%), doch tritt der Tod gewöhnlich innerhalb der ersten Lebensstunden ein. Nach Huschens (112) verstarben 3% der Kinder bei Geburt, 79% innerhalb der ersten 12 Stunden. Die mittlere Lebensdauer betrug 4 Stunden. Als Todesursache war in 78% Asphyxie, respiratorische Insuffizienz oder Atemnotsyndrom angegeben, verursacht durch die Unreife der Lungen. Seltener, in der Hauptsache bei multipel Mißgebildeten, waren andere congenitale Vitien für den frühen Tod der Kinder verantwortlich. Ausnahmsweise wurden aber auch längere Überlebenszeiten berichtet, die längste durch Woolf und Allen (257) mit 39 Tagen. In diesen Fällen lag durchwegs keine Hypoplasie der Lungen vor, lebensbegrenzend war hier die Urämie als Folge der Unfähigkeit zur Exkretion.

Bemerkenswert ist die Geschlechtsdominanz der Knaben, die sich bei den Fällen mit BRA sehr konstant zeigt: Aschley und Mostofi (7) 2,1:1; Davidson und Ross (53) 2,3:1; Stockhausen (230) 2,4:1; Potter (196) 2,6:1; Huschens (112) ermittelte hierfür ein Verhältnis von 2,24:1, einschließlich der Fälle mit funktionelle BRA von insgesamt 2,18:1.

2.2.3.1. Relative Häufigkeit charakteristischer klinischer Befunde im Überblick

Auch dieser Überblick (Tab.5) stützt sich in Zahlenangaben und Untergliederung des Symptomenkomplexes auf die Arbeit von Huschens (112).

Tab.5: Relative Häufigkeit der klinischen Befunde (%)

	BRA	fbRA	multipl Mißgebildete	Insgesamt
<u>Obligate Befunde</u> (häufiger 75%)				
An- oder Oligo- hydramnion	84	91	73	84
Spontangeburt	84	83	90	84
Lebensdauer < 12 Std.	80	74,5	87	79
Tod durch respirato- rische Insuffizienz	77	79	70	78
<u>Fakultative Befunde</u> (unter 75%)				
Lebendgeburt	72	78	49	72
Gewicht < 10. Perzentile	67	66	93	69
Steißlage	64	60	62	63
Frühgeburt	64	54	48	60
Körperlänge < 10. Perzentile	44	38	68	48
Amnion nodosum	36	16	18	28
Totgeburt	29	19	46	25
Lebensdauer 12 Std.- 39 Tage	20	25,5	13	21
Tod durch Urämie	9	12	10	10

2.3. Inzidenz

Zuletzt zählte Huschens (112) 877 in der Literatur veröffentlichte Fälle mit bilateraler renaler Agenesie. Literaturangaben zu den aussagekräftigeren relativen Häufigkeiten sind in Tab.6 zusammengestellt.

Tab.6: Angaben zur Häufigkeit der bilateralen renalen Agenesie

A) bezogen auf die Anzahl der Sektionen (allgemein)				
Autor		Fälle/Sektionen		$\hat{=}$ %
Ashley & Mostofi	1960 (7)	47	245 000	0,019
Nation	1944 (166)	3	27 000	0,011
B) bezogen auf die Anzahl sezierter Kinder (ohne nähere Einschränkung)				
Campbell	1951 (39)	6	15 919	0,038
C) bezogen auf die Anzahl sezierter Neugeborener (incl. Totgeborene)				
Potter	1972 (196)	50	12 000	0,42
Liberman et al.	1969 (139)	17	1 742	0,98
Davidson & Ross	1954 (53)	5	368	1,36
D) bezogen auf die Anzahl Totgeborener				
Bell	1950 (23)	10	4 512	0,22
E) bezogen auf die Anzahl der Entbindung				
		Fälle/Entbindungen		
Carter et al.	1978 (44)	79	647 000	0,012
Källen & Winberg	1973 (116)	47	550 000	0,009
Ratten et al.	1973 (203)	44	179 957	0,025
Potter	1972 (196)	23	110 000	0,02
Loendersloot et al.	1978 (141)	11	38 500	0,029
Hilson	1957 (106)	8	18 000	0,044
Sylvester & Hughes	1954 (232)	4	9 940	0,04

Interessant sind hierbei vor allem die Angaben, die sich auf die Anzahl der Entbindungen beziehen. Addiert man die Zahlen, so waren 216 Fälle mit bilateraler renaler Agenesie unter 1 553 397 Entbindungen zu beobachten, was einer Inzidenz von 0,013% entspricht. Diese Zahl trifft allerdings nur für die bilaterale renale Agenesie zu, über die Häu-

figkeit unter Einbeziehung der funktionsuntüchtigen dysplastischen Nieren und der gemischten Nierenanomalien liegen weit weniger Angaben vor (Tab.7).

Tab.7: Angaben zur Häufigkeit des POTTER Syndroms im weiteren Sinn

Autor		Fälle/Entbindungen		≙ %
Källen & Winberg	1973	66	550 000	0,012
Ratten et al.	1973	87	179 957	0,048
Fraga et al.	1973	12	35 000	0,034

Die Addition der Zahlen ergibt hierbei 165 Fälle auf 765 000 Entbindungen, entsprechend einer Inzidenz von 0,022%.

Es kann also von einer Inzidenz dieses Krankheitsbildes zwischen 0,013 und 0,022% ausgegangen werden.

2.4. Pränatale Diagnose

Wichtig, gerade auch für die genetische Beratung, sind die Möglichkeiten, eine Nierenagenesie oder funktionslose Nieren pränatal zu diagnostizieren.

Als unspezifische Hinweise während der Schwangerschaft können die von Hansmann et al. (100) erwähnten erniedrigten Werte von humanem Placentalaktogen (HPL), humanem Choriongonadotropin (HCG) und der Steroide im mütterlichen Serum wie auch ein Abfall der Gesamtöstrogene, wohl als Ausdruck der intrauterinen Mangelentwicklung, angesehen werden.

Zum anderen werden erniedrigte Werte des AFP im Fruchtwasser (Kaffe et al., 117, 118) bzw. deren Erhöhung im mütterlichen Serum (Freling et al., 81) berichtet. Beide Phänomene werden durch die mangelnde renale Ausscheidung des Proteins durch den Feten erklärt.

Einen ebenfalls sekundären, aber wesentlich bedeutungsvolleren Hinweis stellt das Vorliegen eines Oligo- oder Anhydramnions dar. Die Diagnose einer Fruchtwasserarmut kann radiologisch, etwa durch die Beobachtung eng an den Körper gepresster Extremitäten (Wagner et al., 244) oder einer Hyperflexion der Wirbelsäule (Bain et al., 12; Ratten et al., 203), beides infolge der räumlichen Einengung des Feten, erhoben werden, die wichtigere Methode, da für Mutter und Kind nicht belastend und in ihrer Aussagekraft keineswegs unterlegen ist aber die Untersuchung mittels Ultraschall.

Hiermit gelang Hansmann (103) die früheste Diagnose eines Oligohydramnion bereits in der 10. Schwangerschaftswoche, ab 14. Woche kann der Befund bei gezielter Aufmerksamkeit in der Regel erfaßt werden (Hansmann et al., 102; Schmidt et al., 215). Zu diesem Zeitpunkt sind auch die eingeschränkten fetalen Bewegungen auffällig (Schmidt et al., 215). Wenngleich die Feststellung eines Oligohydramnions, vor allem in der ersten Hälfte der Schwangerschaft, als wichtigstes diagnostisches Hinweiszeichen gewertet werden

kann (Hansmann et al., 103), kann dadurch über die zugrundeliegende Störung der Niere oder der ableitenden Harnwege zunächst nichts ausgesagt werden (Schmidt et al., 215).

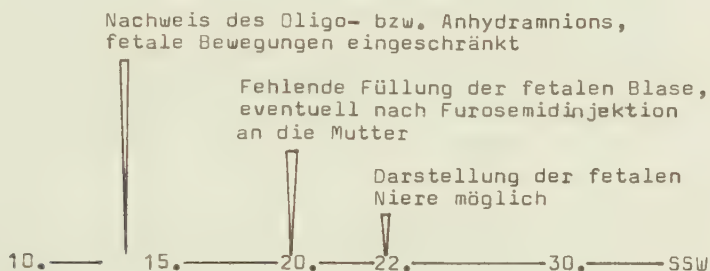
Ein Nierenmangel oder die Funktionslosigkeit der Niere kann mithilfe der Ultraschalldiagnostik auch im direkten Nachweis erbracht werden.

Nach Hansmann (103) und Campbell (40) sollte die definitive Darstellung der Nieren mit modernen Compound-Scannern oder Real-time-Scannern (höhere Auflösung und bessere Grauwertdarstellung) ab etwa der 22. Woche möglich sein. Die Verifizierung des Nierenmangels kann sich allerdings bei möglicher Fehlinterpretation von Nebennierenstrukturen als schwierig gestalten (Miskin, 159, 160).

Als weitere wichtige Untersuchung, durchführbar ab der 20. Woche, gilt der direkte Nachweis der Nierenfunktion, der über die Füllung der fetalen Blase dargestellt werden kann. Campbell (41) stimulierte als erster die fetale Urinexkretion durch Furosemid-Injektion an die Mutter. Ein Ausbleiben der Füllung der fetalen Blase über einen Beobachtungszeitraum von zwei Stunden läßt hierbei auf eine fehlende Fähigkeit zur Urinausscheidung schließen (Campbell, 41).

Auch die Möglichkeit der Darstellung der fetalen Nieren und ihrer ableitenden Harnwege durch ein i.v. Pyelogramm nach Kontrastmittelgabe an die Mutter, beschrieben von Kaffe et al. (117) und Miskin (159, 160), sei erwähnt. Bei einer Genauigkeit von 47% (nicht immer ist eine Kontrastmittelanreicherung in der fetalen Niere zu erzielen) ist diese Methode jedoch unter Berücksichtigung der belastenden Röntgenexposition für den Feten nicht ratsam (Kaffe et al., 117, 118).

Fig.2: Pränatale Ultraschalldiagnostik von Agenesie oder Funktionslosigkeit der Nieren



Insgesamt kann festgestellt werden, daß durch den gezielten Einsatz der Ultraschalluntersuchung eine gute pränatale Diagnostik möglich ist. Berichte hierüber liegen unter anderem von Kaffe et al. (117), Keirse et al. (122), Hansmann et al. (103), Schmidt et al. (217), Knöpfle et al. (125) vor.

Der Befund eines Oligohydramnions sollte bei der Routine-diagnostik im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen als wichtigstes Zeichen eines POTTER Syndroms unbedingt beachtet werden (Huschens, 112). Auch eine gezielte pränatale Diagnostik kann der Mutter bei entsprechender Fragestellung etwa nach Geburt eines Potterkindes oder bei familiärer Belastung mit anderen Nierenfehlbildungen angeboten werden. Als günstigsten Zeitpunkt für diese Untersuchung empfehlen Hansmann et al. (103) die 18.-22. Woche, Hackelöer (97) bereits die 12.-15. Woche mit nachfolgender Kontrolle in zweiwöchigem Abstand, in jedem Fall früh genug, um der möglichen Konsequenz einer eventuellen Interruptio, die aus genetischen Gründen bis zur 24. Woche gestattet ist, Rechnung zu tragen.

2.5. Pathogenese

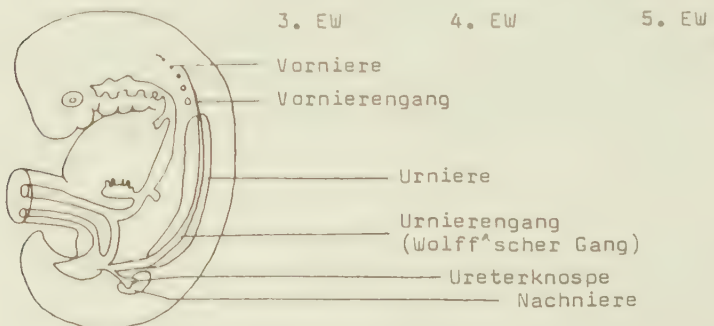
Im Vordergrund der Symptomatik steht das Fehlen bzw. die fatale Mißbildung der dadurch funktionslosen Nieren. Zum besseren Verständnis der Vorstellungen zur Pathogenese erscheint eine kurze Betrachtung der entscheidenden Momente der orthologischen Organogenese der Niere von Nutzen.

2.5.1. Embryologie

Wichtige Voraussetzung für die Entwicklung der definitiven Nachniere (Metanephros) ist die regelrechte Erscheinung der Vorniere (Pronephros, 3. Embryonalwoche) mit dem Vornierengang, der Urniere (Mesonephros, 4. Embryonalwoche) mit der caudalen Fortführung des Vornierengangs, dem Urnierengang (Wolffscher Gang, vgl. Fig.3).

Nach Kontaktaufnahme des Urnierengangs mit der Kloake wird an dessen caudalen Teil dorsomedial die Entwicklung der Ureterknospe induziert, die dann in das metanephrogene Blastem eindringt. Der Reiz der Ureterknospe am metanephrogenen Blastem ist unbedingte Voraussetzung für das Entstehen der Nachniere samt tubulärem Apparat. Das Ausbleiben wie die frühzeitige Degeneration der Ureterknospe verhindert die Ausbildung einer Nachniere, was Boyden (30) durch die experimentelle Zerstörung des Urnierengangs vor Aussprossen der Ureterknospen am Hühnerembryo zeigte.

Fig.3: Topographie von Vorniere, Urniere und Nachnierenanlage (nach Netter, 168, S.30) und zeitlicher Bezug zur Embryonalentwicklung (EW = Embryonalwoche)



Innerhalb des metanephrischen Blastems erfolgt nun die in Schüben (Generationen) fortlaufende dichotome Aufteilung und somit Verzweigung der Ureterknospe, deren aktiv vorwachsene und sich teilende Spitze Ampulle genannt wird. Diese Ampullen induzieren auch die Bildung der Nephronen und stellen die Kontinuität mit diesen her. Nach Potter (196) erfolgt in einer 1. Phase zwischen der 5. und 15. Woche dieser Teilungsvorgang rasch, wird in einer 2. Phase, die etwa bis zur 22. Woche reicht, seltener, und ist nach einer etwa bis zur 34. Woche dauernden 3. Phase praktisch erloschen. Die weitere Ausreifung der Nephronen und des Interstitiums wird erst im extrauterinen Leben abgeschlossen.

2.5.2. Vorstellungen zur Pathogenese

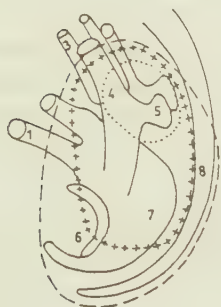
Der Blick auf die Organogenese der Niere läßt Zusammenhänge erkennen zwischen der Agenesie und den dysplastischen Veränderungen des Typs II nach Potter: Sie liegen in einer -welcher Ursache auch immer- Störung in der Entwicklung der aktiven Regionen des vom Urnierengang ausgehenden Teils der Niere zu einem frühen Zeitpunkt des intrauterinen Lebens. Entsprechend dem Entwicklungszustand des Organs zu diesem Zeitpunkt reicht das Ergebnis des Defekts von der beid- oder einseitigen Agenesie (in diesem Fall blieb die Sprossung der Ureterknospe aus) über Ureteren ohne Nieren (Knospe bildete sich, es kam aber nicht zum Kontakt mit dem metanephrogenen Blastem), aplastische Nieren (Knospe bildete sich, es erfolgte aber im metanephrogenen Blastem keine dichotome Teilung und keine Induktion von Nephronen), bis hin zu den morphologisch variablen dysplastischen Formen der Nieren des Typs II nach Potter (Störung der Ampullen zu einem frühen Zeitpunkt, etwa 10. Woche, in all ihren Funktionen: frühes Erlöschen der dichotomen Teilung und der Induktion von Nephronen, keine Ausdifferenzierung vorhandener Nephronen. Vgl. Tab.8).

Tab.8: Zeitliche Zuordnung von Eintritt einer Entwicklungsstörung zum entsprechenden Organdefekt

Zeitpunkt d. Störung	Entwicklungszustand d. Niere	Organdefekt
3. EW	Bildung der Vorniere	Agenesie
4. EW	Entwicklung der Urniere und des Urnierengangs	
5. EW	Kontaktaufnahme des Urnierengangs mit der Kloake, Sprossung der Ureterknospe, Kont. m. metan. Blastem	
5.-15. EW	1. Phase: Rasche dichotome Teilung der Ampullen und Induktion der Nephrone	Dysplasie (Potter Typ II)
16.-22. EW	2. Phase: Abnahme der Teilungsrate der Ampullen, weiteres Vorwachsen ins metaneph. Gewebe und Induktion von Nephronen	
23.-34. EW	3. Phase: Ampullen nicht mehr teilungsfähig, weiteres Vorwachsen und Induktion von Nephronen	z.B. Cystennieren (Potter Typ IV) bei Obstruktion der ableitenden Harnwege
35. EW - nach Geburt	Ampullentätigkeit abgeschlossen, Ausdifferenzierung der Nephronen	

Wie in der Embryogenese verwandten assoziierten Mißbildungen wie Agenesie von Uterus und Vagina beim weiblichen und Agenesie der Samenblase und des Ductus deferens beim männlichen Potterkind, oder desweiteren das gehäufte Auftreten von Fehlbildungen des caudalen Intestinaltrakts und der äußeren Genitale, legen den Gedanken an eine komplexere Störung der embryonalen Differentiation nahe, bei der die Anomalie in der Entwicklung der Ureterknospe einen Leitbefund darstellt. Angenommen wird eine Irritation in einem Areal des caudalen embryonalen Körperpols, wobei die Störung im dortigen Mesoderm unterschiedlich große Bereiche betreffen kann (vgl. Fig.4).

Fig.4: Diagramm der frühembryonalen caudalen Körperregion mit von der Entwicklungsstörung betroffenen Arealen unterschiedlicher Ausdehnung (nach Potter, 196, Fig.2-15, S.98)



1 Allantois; 2 Enddarm; 3 Ductus paramesonephricus; 4 Ductus mesonephricus; 5 Ureterknospe; 6 Kloakenmembran; 7 Kloake; 8 Corda spinalis.

... Areal "A": Störung im unteren Abschnitt der Ductus paramesonephricus und mesonephricus

+++ Areal "B": Enddarm und Kloakenmembran in die Störung eingeschlossen

--- Areal "C": gesamtes caudales Ende des Embryo betroffen

Nach dieser Vorstellung läßt sich die häufige Assoziation von Fehlbildungen am Urogenitaltrakt, dem aboralen Intestinaltrakt, der caudalen Wirbelsäule (im Sinne des Caudalen Regressionssyndroms nach Duhamel, 60) und der unteren Extremitäten bis hin zur Sirenomelie erklären.

Ganz in diesem Sinne äußern sich auch Buchta et al. (34), die den Anomalienkomplex um die renale Agenesie als Ausdruck eines sogenannten "developmental-field-complex" betrachten, den sie als das Auftreten zweier oder mehrerer Anomalien an einem Organ, Organsystem oder einer Körperregion, denen ursächlich ein einziger Entwicklungsdefekt zugrunde liegt, definieren.

Argumente für diese Theorie, wonach dann die Renofaciale Dysplasie (POTTER Syndrom), das Caudale Regressionssyndrom und die Sirenomelie auf eine Grundstörung zurückzuführen wären und somit einen Symptomenkomplex darstellten, liefert die Arbeit von Källen und Winberg (116, vgl. 2.1.6.): In ihrer Analyse von 6168 mißgebildeten Kindern, die unter 550000 Geburten der Jahre 1965-1971 im Schwedischen Register der congenitalen Fehlbildungen registriert waren, beschreiben sie auf der Grundlage einer statistischen Aus-

wertung des kombinierten Auftretens entsprechender, der Pottersymptomatik, dem Caudalen Regressionssyndrom und der Sirenomelie zuzurechnender Kardinalsymptome (BRA oder fBRA, Pulmonale Hypoplasie, Analatresie oder Mißbildung des äußeren Genitales, Regression der caudalen Wirbelsäule, Sirenomelie) einen sogenannten PCS-Komplex. Interessanterweise findet sich unter den 73 diesem PCS-Komplex zugeordneten Kindern die Kombination des typischen POTTER Syndroms (BRA, pulmonale Hypoplasie und zusätzlich Pottergesicht) als häufigste vertreten.

Auch die faciale Dysmorphie und die pulmonale Fehlbildung, die beim gesamten PCS-Komplex gleichermaßen gefunden werden, führen Källen et al. auf den gleichen, sich eben häufig auch in cranialer Richtung ausbreitenden mesodermalen Defekt zurück. Dafür spricht ihrer Meinung nach ihre Beobachtung, daß sie eine Assoziation mit caudalen Fehlbildungen bei PCS-Kindern mit cranialen Fehlbildungen weniger häufig fanden als bei solchen ohne letztere. Dieser Unterschied könne durch die Annahme einer primären Fehlentwicklung des Mesoderms, aus dem sich die Lungen entwickeln, und des branchialen Mesoderms, welches an der facialen Differentiation beteiligt ist, erklärt werden (Fig.5, I).

Nicht als eine unterschiedliche craniofacial-caudale Ausdehnung eines betroffenen Areals, sondern einen multifokalen mesodermalen Defekt im Sinne einer Koordination der unterschiedlichen Fehlbildungen, daß also zu einem bestimmten Zeitpunkt der Embryogenese verschiedene Areale gleichzeitig gestört seien, sehen Fitch et al. (71) (Fig.5, II). So zeige etwa das Gesicht eines normalen 18 mm Feten im Vergleich zum Neugeborenen tiefsitzende Ohren, einen weiten Augenabstand und eine hypoplastische Mandibel, und somit könne das Pottergesicht eine primäre Fehlentwicklung im mesenchymalen Wachstum des Gesichts sein. Ein mesenchymaler Defekt an anderer Stelle sei die Entwicklungsstörung

der Lungen. Einen engeren Zusammenhang zu den Fehlbildungen der Nieren vermuten sie bei den Anomalien vor allem der unteren Extremitäten: Nicht zu übersehen sei hier die räumliche Nähe der mesenchymalen Verdichtungen, die zum einen zur Formung des Metanephros, zum anderen zur Bildung der Extremitätenknospen führten. In einem früheren Stadium könnten sie sogar ein und desselben Ursprungs sein, sodaß ein Defekt für beide Fehlbildungen verantwortlich wäre.

In einer dysraphischen Störung im Sinne Ostertags (180), also einer Verbildung der dorsalen Raphe beim sekundären Schluß des Neuralrohrs, wobei es nach Ostertag gehäuft zu Fehlbildungen des Urogenitaltrakts kommt, suchen Fritsche (82), Braun et al. (32), Gärtner et al. (86) und Kühner et al. (132) den Ausgang dieser Mißbildungen (Fig.5, III). Demnach sollen vor allem auch die pulmonale Hypoplasie und die Gesichtsdysmorphie im Zusammenhang mit dysraphischen Störungen am rostralen Ende des Neuralrohrs zu sehen sein.

Breiten Raum in der Diskussion um die Pathogenese der non-renalen Symptome nimmt die Annahme ein, daß diese Merkmale nicht neben, sondern der renalen Grundstörung untergeordnet aufzufassen sind:

Da die Feten keine funktionstüchtigen, das heißt zur Urinproduktion fähigen Nieren besitzen, fehlt ein wesentlicher Beitrag zur Bildung des Fruchtwassers (van Lessen et al., 137; Wladimiroff et al., 254), sodaß es bereits im 2. Trimenon (Hansmann et al., 103) zu einer feststellbaren Verminderung der Amnionflüssigkeit, zum Oligohydramnion kommt. Da dieses als ursächlich für die Anomalien vor allem des Gesichts und der Extremitäten anzusehen sei, sprechen etwa Herrmann et al. (104) vom Vorliegen eines Deformitätssyndroms, wobei ursprünglich normal angelegte Strukturen erst sekundär -durch das Oligohydramnion- geschädigt werden.

Thomas et al. (236) vertreten die Ansicht, sämtliche nonrenalen Merkmale der Pottersymptomatik als sekundäre Fehlbildungen infolge der langdauernden Kompression des Feten wegen des Oligohydramnions erklären zu können (Fig.5, IV). Dadurch seien also nicht nur die Formveränderungen an Gesicht und Extremitäten, sondern auch die Hypoplasie der Lungen bedingt: Wegen der ungenügenden Durchspülung der Lungen mit Fruchtwasser durch dessen Mangel und/oder die eingeschränkte Thoraxbeweglichkeit als Folge der Kompression fehle dem Organ der für die Ausreifung der Alveolen nötige Reizfaktor (so auch Potter et al., 198; Perlman et al., 185). Eine ähnlich inkomplette Lungenentwicklung fand Boyden (31) bei Kompression einer Lunge durch eine Diaphragmahernie, Perlman et al. (185) auch bei Thoraxeinschränkung durch Osteogenesis imperfecta.

Ihre Vorstellung zu belegen zitieren Thomas et al. (236) einerseits drei Fälle mit renaler Agenesie ohne Oligohydramnion (einmal infolge Ösophagusatresie, einmal bei Anencephalie, einmal produzierte der monoamniotische Zwilling die Amnionflüssigkeit), bei denen weder das weitgehend pathognomonische Pottergesicht noch die typischen Veränderungen der Lunge zu finden waren. Zum anderen weisen sie auf drei Beispiele mit vorliegendem Oligohydramnion ohne renale Fehlbildung der Feten hin (infolge chronischen Verlusts der Amnionflüssigkeit), darunter 20 von Bain et al. (14) beschriebene Kinder, bei denen Zeichen des Pottergesichts, pulmonale Hypoplasie wie auch deformierte Extremitäten vorlagen. (Bei kritischer Betrachtung der Arbeit von Bain et al. (14) muß allerdings festgestellt werden, daß nur in 8 der 20 Fälle ein definitiver Hinweis auf ein Oligohydramnion vorlag, die Dysmorphie des Gesichts für eine Potterfacies nur ungenügend beschrieben dargestellt wurde und eine pulmonale Hypoplasie nirgends histologisch belegt war). Zudem verweisen

sie auf Untersuchungen von De Myer et al. (57), bei denen an Rattenfeten durch ein künstlich verursachtes Oligohydramnion den nonrenalen Merkmalen der Pottersymptomatik ähnliche Fehlbildungen an Gesicht, Lunge und Extremitäten erzeugt werden konnten. (Gleiche Beobachtungen, zudem eine Retardierung des Wachstums, machten Symchych et al., 233, ebenfalls an Ratten). Die Autoren schlagen diesen Befunden entsprechend für die Konstellation der Gesichtsanomalien, der Stellungsfehler der Extremitäten, der pulmonalen Hypoplasie und der fetalen Wachstumsretardierung den Begriff der "oligohydramnios tetrad" vor.

Für diese Oligohydramniontheorie spricht auch die Veröffentlichung von Mauer et al. (149) eines monoamniotischen, monochorionischen Zwillingspaares. Hier lag bei bilateraler renaler Agenesie des einen Zwillings und unilateraler Agenesie mit funktionstüchtiger zweiter Niere des anderen eine normale Fruchtwassermenge vor, und auch der nierenlose Zwillings zeigte außer tiefsitzenden Ohren keine nonrenalen Merkmale der Pottersymptomatik (Überlebenszeit 12 Tage).

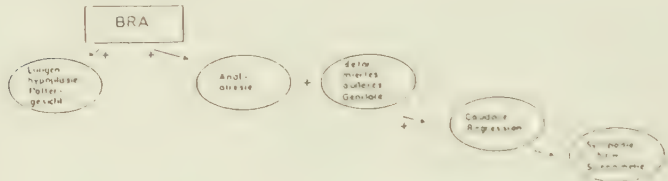
Ein weiterer ähnlicher Fall wurde von Levin (138) berichtet. Andererseits fanden sich auch bei einer extramembranös ausgetragenen Frucht mit normalem Nierenstatus die charakteristischen Merkmale der Pottersymptomatik (Kohler et al., 125).

Potter (197) und Stechele et al. (229) teilen diese Ansicht nicht. Auch sie meinen zwar, daß für die Bein- und Fußdeformitäten, die Lungenhypoplasie und etwa die flache Nase des Gesichts die Erklärung durch das Oligohydramnion plausibel erscheint, andererseits aber glauben sie, daß weder Epikanthus noch Wangenfalte noch die Malformation und vor allem die Malposition der Ohren sekundär durch Kompression bedingt sein könnten, sondern als echte dysmorphogenetische Defekte zu sehen seien. Dafür könnte auch die Beobachtung

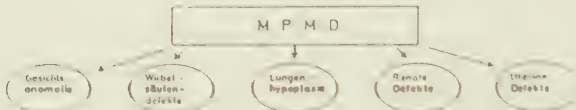
von Hilson (106) sprechen, der zwei Fälle von einseitiger Nierenagenesie mit Dysmorphien des Ohres derselben Seite berichtet. Eine Fallbeschreibung mit rechtsseitiger Nierenagenesie und Dysplasie der linken Niere sowie Dysplasie der linken Ohrmuschel ist bei Völpel (243) zu finden.

Fig.5: Vorstellungen zur Pathogenese des POTTER Syndroms

- I Primär caudaler mesodermaler Defekt unterschiedlicher cranialer wie caudaler Ausdehnung (Källen u. Winberg, 116)

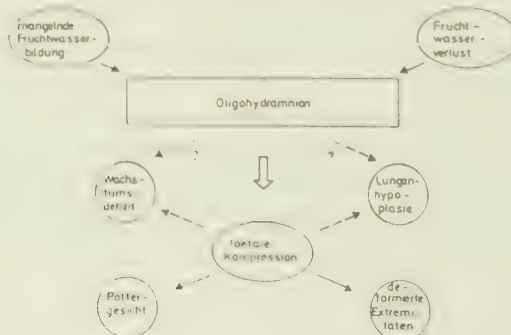


- II Multifokaler primärer mesodermaler Defekt (Fitch u. Lachance, 71)



- III. Dysraphische Störung im Sinne Ostertags (180) (Gärtner et al., 86; Habedank, 95)

- IV. Oligohydramnion tetraade (Thomas u. Smith, 236)



2.6. Ätiologie

Hinsichtlich der Ätiologie der renalen Agenesie bzw. totalen Dysplasie herrscht immer noch Unklarheit. Wie überall in der Mißbildungslehre werden zunächst teratogene Einwirkung oder genetische Defekte, möglicherweise auch ein Zusammenwirken beider Faktoren in Erwägung gezogen.

2.6.1. Peristatische teratogene Faktoren

Vor allem in Arbeiten früheren Datums wurde, da kaum ein familiäres Vorkommen der Nierenagenesie beobachtet worden war, der Vorstellung einer teratogenen Ursache für das Auftreten dieses Krankheitsbildes der Vorrang gegeben (z.B. Amolsch, 3; Frumkin et al., 83; Hinman, 107; Potter, 196; Stockhausen, 230; Warkany, 246), ohne daß ein definitives Teratogen erkannt worden wäre. Die Vermutung wurde vor allem durch die Ergebnisse in Tierexperimenten unterstützt, bei denen durch bestimmte Agentien Nierenfehlbildungen im Sinne einer Agenesie oder totalen Dysplasie erzielt werden konnten (Tab.9).

Solche Agentien waren etwa Chlorambucil, das bei Ratten (Monie, 162) und Hasen (Dellenbach et al., 56) zu Nierenagenesie führte, und Natriumarsenat, das auch an Ratten (Burk et al., 35) und an Hamstern (Ferm et al., 68) ebenfalls eine Agenesie der Nieren verursachte, desweiteren Cadmiumsulfat, wie Gale et al. (87) an Hamstern zeigten. Durch Röntgenbestrahlung des caudalen Pols von Hühnerembryonen konnte Wolff (255) die Induktion sirenoider Mißbildungen nachweisen, und Wilson (252) bewirkte ebenfalls durch Röntgenbestrahlung an Rattenembryonen Nierenagenesie.

Auch die teratogene Wirkung von Sauerstoffmangel auf den Embryo wurde mehrfach untersucht: Rübsamen (211) wie auch Degenhardt et al. (55) fanden hierbei neben hauptsächlich Anomalien des Achsenskeletts und des Auges auch Fehlbil-

dungen der Nieren, in keinem Fall jedoch eine Agenesie.

Tab.9: Tierexperimente zur Teratogenese

Noxe	Tierart	Fehlbildung	Autoren
Röntgenstrahlen	Ratten	Nierenagenesie	Wilson (252)
	Hühner	Sirenomelie	Wolff (255)
Chlorambucil	Ratten	Nierenagenesie	Monie (162)
	Hasen	Nierenagenesie	Dellenbach et al. (56)
Natriumarsenat	Ratten	Nierenagenesie	Burk et al. (35)
	Hamster	Nierenagenesie	Ferm et al. (68)
Cadmiumsulfat	Hamster	Nierenagenesie	Gale et al. (87)
Sauerstoffmangel	Hühner	Nierenfehlbildungen	Rübsamen (211)
	Kaninchen	Nierenfehlbildungen, aber keine Agenesie	Degenhardt u. Kladetzky (55)

Über mögliche, in der kasuistischen Literatur im Zusammenhang mit fatalen Nierenmißbildungen erwähnte exogene (z.B. Infektionskrankheiten, Medikamente, sonstige Chemikalien, Röntgenstrahlen etc.) oder endogene (z.B. hormonelle Dysfunktion, schwere Anämie etc.) teratogene Faktoren gibt Tab. 10 Auskunft.

Tab.10: Hinweise auf mögliche peristatische Teratogene
in der Literatur

ev. Noxe	Zeit der Einwirkung	Nierenfehlbildung	Autor
<u>Medikamente</u>			
Tetracyclin (1g/d)	10. Tag post menstr.	hypo-/dysplastische Nieren bds.	Fitch et al. (71)
Chinin (1x2,3g) Ergotaminmischung 2 Tabl. unbek. Substanz	4.-6. SSW	BRA	Sylvester & Hughes (231)
Novalgin-Chinin u.a. China-Alkaloide (Sedovegan)	1.-4. Woche post menstr.	BRA	Müntefering et al. (165)
Provera (= Methoxyprogesteron)	1. Trimenon	BRA und URA bei EZ	Mauer et al. (149)
Progesteron	6. SSW	BRA	Scalerico et al. (214)
<u>sonst. Chemikalien</u>			
Arbeiten mit Aceton und Trichlormethan	gesamte Gra- vidität	URA, kontralat. Hypoplasie	Kučera et al. (130)
Umgang mit Gerb- stoffen	gesamte Gra- vidität	BRA	"
Ammoniakdämpfe	1. Trimenon	BRA	"
Xylol	3.-16. SSW	BRA	"
<u>Infektionskrankheiten</u>			
Röteln-Incubation	?	extr. Hypoplasie bds.	Oppermann (178)
Röteln-Incubation	11.+13. SSW	BRA	Passarge (182)
Grippe	3.-8. Woche post menstr.	BRA	Müntefering et al. (165)
<u>Hormonelle Dysfunk- tion der Mutter</u>			
Hyperthyreose		BRA	Müntefering et al. (165)
Diabetes mellitus		BRA	Kučera et al. (130)
		BRA	Grix et al. (93)
		BRA	Miller (157)
		BRA	
<u>Andere Faktoren</u>			
Sauerstoffmangel beim Kind			
Anämie der Mutter		BRA	Müntefering et al. (165)

Fitch et al. (71) beschreiben einen weiblichen Potterfall mit hypo- und dysplastischen Nieren, bei dem die 29 jährige Mutter am 10. Tag nach der letzten Periode 1g Tetracyclin gegen Akne pustulosa zu sich genommen habe. Bei den von Mauer et al. (149) beschriebenen monoamniotischen Zwillingen, von denen der eine BRA, der andere URA aufwies, hatte die Mutter wegen komplizierender Blutungen im 1. Trimenon eine Dosis Provera (Methoxyprogesteron) i.m. erhalten. Ebenfalls ein Progesteronpräparat war der Mutter eines Kindes mit BRA in der 6. SSW verabreicht worden (Scalerico et al., 211). Bei einem weiteren, von Sylvester et al. (232) publizierten Kind mit BRA, hatte die Mutter in der Zeit um die 4.-6. Schwangerschaftswoche einmalig 2,3g Chinin, eine Ergotaminmischung und 2 Tabletten einer nicht näher bekannten Substanz eingenommen. Ebenfalls Chinin, in Verbindung mit Novalgin, und Chinaalkaloide (Sedovegan-Tabletten), hatte in Münteferings et al. (165) Fall eines BRA-Kindes die Mutter zu sich genommen. Die Autoren schließen jedoch unter Berufung auf Untersuchungen von Uhlig (241) eine Keimschädigung durch therapeutische Dosen an Chinin ausdrücklich aus.

Eine ganze Reihe möglicher chemischer Noxen beschreiben Kučera et al. (130): So habe die Mutter eines mit URA und Hypoplasie der Gegenseite geborenen Kindes während der gesamten Schwangerschaft beruflich mit Aceton und Trichlormethan zu tun gehabt, die eines Kindes mit BRA ebenfalls über die gesamte Schwangerschaft mit Gerbstoffen gearbeitet. Ammoniakdämpfen sei die Mutter eines anderen Kindes mit BRA im ersten Trimenon ihrer Schwangerschaft ausgesetzt gewesen, die eines weiteren mit BRA habe von der 3. bis zur 16. Schwangerschaftswoche Kontakt mit Xylol gehabt.

In allen Fällen konnte keine Substanz als definitives Teratogen erkannt werden, wobei dennoch derartige Einflüsse, möglicherweise auch anderer, zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht aufgedeckter Noxen, nicht ausgeschlossen werden können.

Auf mögliche Umwelteinflüsse weisen Beobachtungen von Källen et al. (116) und Carter et al. (44) hin, die eine erhöhte Inzidenz des Syndroms (bezogen auf die Anzahl der Konzeptionen) zu bestimmten Jahreszeiten feststellten: Källen im Juni (Konzeptionszeitpunkt), Carter für die Monate März, April, Mai. Während Källen zudem eine regionale Häufung in stärker industrialisierten Zonen Schwedens und eine Zunahme der Inzidenz im Beobachtungszeitraum von 1965-1971 fand, waren für Carter keine Beziehungen zu bestimmten geographischen Regionen in England erkennbar.

Wenngleich Fälle von Schwangerschaftskomplikationen wie Infektionskrankheiten, die ja als mögliche teratogene Faktoren in Erwägung gezogen werden müssen, so Rötelnin-cubation bei einer Mutter eines Kindes mit extremer beid-seitiger Nierenhypoplasie (Oppermann, 178) und einer anderen eines Kindes mit BRA (Passarge et al., 182) beschrieben sind, auch ein BRA-Fall, bei dem die Mutter in der frühen Schwangerschaft an Grippe erkrankt war (Müntefering et al., 165), so sind insgesamt jedoch, wie Potter (196), Ratten et al. (203) und Huschens (112) ausdrücklich bemerken, bezüglich des Schwangerschaftsverlaufs keine Auffälligkeiten festzustellen, Schwangerschaftskomplikationen nicht häufiger als in Kontrollgruppen.

In der Diskussion einer Keimschädigung infolge hormoneller Dysfunktion der Mutter wird vor allem ein Zusammenhang mit dem Diabetes mellitus erwogen, der für das Syndrom der Caudalen Regression als erwiesen gilt (Källen et al., 116; Kučera et al., 130, 131; Passarge et al., 183; Grix et al., 93). Huschens (112) fand 11 Fälle von BRA bei Diabetes mellitus der Mutter in der Literatur (Adamson et al., 1; Driscoll et al., 59; Kučera et al., 130; Miller, 157; Ratten et al., 203; Silverman, 225; Thalhammer et al., 235; Williams, 250), meist in Verbin-

dung mit Fehlbildungen im Sinne der Caudalen Regression, weitere 3 Fälle sind bei Grix et al. (93) beschrieben. Als Mechanismus des Zusammenhangs werden zum einen ein sogenannter "Mißbildungsgenotyp" (Driscoll et al., 59), zum anderen eine exogene intrauterine Störung auf der Grundlage der mütterlichen Krankheit infolge Hypoxie, Ketonämie oder Hypoglykämie bei ungenauer Insulineinstellung (Adamson et al., 1) oder eine direkte teratogene Wirkung therapeutisch eingesetzter Antidiabetika erwogen. Ein teratogener Einfluß direkt durch Insulin gilt als unwahrscheinlich (Passarge et al., 183).

Als mögliche endokrinologische Ursache wird von Müntefering et al. (165) auch eine Hyperthyreose der Mutter diskutiert: Infolge eines dauernd erhöhten Thyroxinspiegels der Mutter sei eine verlängerte Dauer der Befruchtbarkeit einer Eizelle, die dann bereits regressive Veränderungen zeigen könne, denkbar.

Auch eine Schädigung der Frucht durch Sauerstoffmangel infolge Kreislaufinstabilität (hypotone Krise) oder Anämie der Mutter wird von einigen Autoren in Betracht gezogen (Müntefering et al., 165).

2.6.2. Genetische Faktoren

Von vielen Autoren wird mittlerweile zumindest eine Beteiligung genetischer Faktoren als Ursache für diesen Fehlbildungskomplex in Erwägung gezogen, wobei die Ätiologie als heterogen anzusehen ist.

2.6.2.1. Chromosomenanomalien

Egli und Stalder (63) weisen in einer großen Übersicht über Fehlbildungen des Harntrakts im Zusammenhang mit Chromosomenanomalien auf die deutlich erhöhte Häufigkeit schwerer Mißbildungen der Nieren und der ableitenden Harnwege im Rahmen vieler Chromosomenaberrationen hin.

So könnten derartige Fehlbildungen bei Trisomie D oder E, auch beim Turner Syndrom, in etwa 60% der Fälle gefunden werden, beim Cat-eye Syndrom sogar in 100%. Auch bei der Trisomie 21, Deletion des kurzen Arms von Chromosom 4 ($4p^-$), des langen Arms von Chromosom 18 ($18q^-$) und beim Ringchromosom 18 seien gröbere Mißbildungen des Harntrakts, wenn auch nicht so deutlich, so doch signifikant häufiger als bei der Normalbevölkerung. Einen gelegentlichen Befund stellten sie beim Cri-du-chat Syndrom ($5p^-$), der Deletion des langen Arms von Chromosom 13 ($13q^-$), beim Ringchromosom 13, der Deletion des kurzen Arms des Chromosom 18 ($18p^-$) und beim Klinefelter Syndrom dar. Den einzelnen Chromosomenanomalien und Trisomien könne aber keine spezifische Mißbildung des Harntrakts zugeordnet werden, umgekehrt auch keine Nierenanomalie einem speziellen Chromosom oder einer bestimmten Chromosomenregion.

Huschens (112) berichtet, daß in der von ihr bearbeiteten Literatur in 33 Fällen Untersuchungen des Karyotyps der betroffenen Kinder mitgeteilt waren, wobei sich in 29 Fällen keine numerischen oder strukturellen Anomalien gezeigt hätten. Die 4 Fälle mit Chromosomanomalien sind zusätzlich mit drei weiteren in Tab.11 ausführlich dargestellt.

Tab.11: Auffällige Chromosomenbefunde bei Mißbildungen mit morphologischer oder funktioneller Nierenagenesie

Chromosomenbefund	Nierenanomalie	sonst. Befunde	Autoren
Trisomie C Chromosom 10, 11 od. 12	cyst. Dysplasie bds. (Potter Typ II)	angedeutetes Pot- tergesicht pulmonale Hypoplasie Gaumenspalte Hüftdislokation bds. Gelenke überstreckbar multipel cyst. Ovarien	Juberg et al. (115)
Trisomie C Chromosom 7	URA links polycyst. Niere rechts	angedeutetes Pot- tergesicht pulmonale Hypoplasie Klumpfuß bds. Analatresie Urethraagenesie Blasenhypoplasie	Yunis et al. (258)
Trisomie C Chromosom 11?	cyst. hypoplasie Dysplasie bds. (Potter Typ II)	Pottergesicht pulmonale Hypoplasie schmales, mißgestal- tetes Becken fokale cyst. Dilata- tionen in Leber und Pankreas	Blair (29)
Trisomie C Chromosom 7 (Mosaik)	BRA	Pottergesicht Elepharophimose bds. pulmonale Hypoplasie Hände und Füße innenrotiert Klitorishyperplasie	Pflueger et al. (190)
abnormes Extra- chromosom, etwa der halben Grö- ße eines Chromo- soms 21, 22	BRA	Pottergesicht tiefer Haaransatz pulmonale Hypoplasie große Hände Knickfuß links part. Syndaktylie der 2./3. Zehe bds. weiter Mamillenabstand Dextrokardie Mesenterium commune Colon mobile Blasenhypoplasie	Ferrandez et al. (69)
Y/21-Translokation (Bruchstelle: Bande 2.1. in Re- gion 1 am langen Arm von Y und Bande 2 Region 1 am kurzen Arm von Chromosom 21. Deletion des Rests)	cyst. Dysplasie bds.	Pottergesicht pulmonale Hypoplasie ext. Genitale weibl. norm. Uterus Hämoperikard bei Herzruptur	Hillman et al. (105)
4p-Syndrom	BRA	Pottergesicht pulmonale Hypoplasie re. Lungen zweilappig ektop. Milzfragment im Pankreas.	Mikelsaar et al. (155)

Interessanterweise sind in der Literatur 4 Fälle berichtet, bei denen eine typische Pottersymptomatik im Zusammenhang mit einer Trisomie der Chromosomengruppe C, die bei Egli et al. (63) überhaupt nicht aufgeführt ist, angetroffen wurde. Côté (50) vermutet, daß es sich aufgrund der Ähnlichkeit der Fälle auch bei Juberg et al. (115) und Blair (29) wie im Falle von Yunis et al. (258) um eine Trisomie des Chromosoms 7 gehandelt haben dürfte. Einen weiteren Fall von Trisomie 7 als Mosaizismus (12 von 100 Mitosen einer Fibroblastenkultur) mit Pottersymptomatik berichteten später Pflueger et al. (190).

Desweiteren sind je ein Fall eines $4p^{-}$ -Syndroms (Mikelsaar et al., 155), einer Y/21-Translokation (Hillman et al., 105) und eines abnormen Extrachromosoms etwa der halben Größe eines Chromosoms 21 oder 22 (Ferrandez et al., 69) berichtet.

Für alle Fälle bleibt ein kausaler Zusammenhang zwischen der Chromosomenanomalie und dem Mißbildungssyndrom unbewiesen, solange nicht weitere ähnliche Fälle beobachtet worden sind.

Die Karyotypen der Eltern waren in allen Fällen bis auf den von Ferrandez et al. (69) beschriebenen normal. In diesem Fall eines abnormen Extrachromosoms konnte beim Vater des Kindes ein geringgradiger Mosaizismus (4 von 19 Mitosen einer Lymphozytenkultur) aufgedeckt werden.

Wenngleich die Anzahl der Chromosomenanomalien bei diesem Mißbildungskomplex gering erscheint, ist wegen deren Möglichkeit dennoch in jedem Fall eine Analyse des Karyotyps angezeigt. Bei positivem Befund sollte auch der der Eltern untersucht werden, da bei spontanem Auftreten einer Chromosomenaberration von einem äußerst geringen Wiederholungsrisiko ausgegangen werden darf, bei Vorliegen eines Mosaiks oder einer balancierten Aberration bei einem

Elternteil jedoch ein erhöhtes Wiederholungsrisiko angenommen werden muß.

2.6.2.2. Spontanmutationen

Von vielen Autoren wurde die Mehrzahl der Fälle dieses Mißbildungskomplexes als Ausdruck eines spontanen mutagenen Defekts angesehen (z.B. Amolsch, 3; Levin, 138; Madisson, 145; Stockhausen, 230; Warkany, 246). Ihre Annahme stützten sie zum einen auf die geringe Anzahl der ihnen bekannten Beschreibungen familiären Vorkommens, zum anderen auf die auffällige Diskordanz der ihnen bekannten Zwillingsfälle.

2.6.2.3. Familienbeschreibungen

Bilaterale renale Agenesie, totale Dysplasie der Nieren wie auch das gemischte Auftreten von Agenesie und Dysplasie wurden zumeist als sporadische Fälle beobachtet. Dennoch ist das Vorkommen dieser Fehlbildungen auch bei Geschwistern und bei Vettern und Cousinsen desöfteren beschrieben worden. Unter dem Gesichtspunkt besonderer Erbmodi interessante Stammbäume sollen nach einem allgemeinen Überblick über die bekannten Fälle besprochen werden (2.5.2.4.).

2.6.2.3.1. Zwillingsfälle

Huschens (112) fand in der Literatur 32 Zwillingsbeobachtungen berichtet, bei denen in 14 Fällen Eineiigkeit vorlag, in 5 Zweieiigkeit und in 13 eine nähere Zuordnung nicht möglich war.

Auffällig ist bei den Zwillingsbeobachtungen die hohe Diskordanzrate, die bezüglich der Nierenfehlbildungen angetroffen wurde, für zweieiige und fraglich ein- oder zweieiige Zwillinge zu 100%.

Unter den Eineiigen ist nur ein einziger konkordanter

Fall bekannt (bei Roberge, 207: beide weiblichen EZ hatten BRA, Sirenomelie, Analatresie). Diese Tatsache wird vor allem von denen, die eine genetische Ursache des Mißbildungskomplexes für unwahrscheinlich halten, in die Diskussion eingebracht (vgl. 2.5.2.2.).

Andererseits fand Huschens (112) unter Einbeziehung von Nierenfehlbildungen unterschiedlicher Ausprägung, die ebenfalls diesem Mißbildungskomplex zugeordnet werden, eine partielle Konkordanz bei weiteren 5 eineiigen Zwillingspaarlingen, entsprechend einer partiellen Konkordanz von insgesamt 43%. Die Beobachtung könnte, bei Annahme einer genetischen Grundlage des Mißbildungskomplexes, durch eine variable Penetranz, variable Expressivität (vgl. 2.6.2.4.) oder eine hohe Beteiligung der Umwelt im Sinne eines multifaktoriellen Geschehens (vgl. 2.6.2.5.) gewertet werden.

2.6.2.3.2. Geschwisterfälle

Seit der ersten Beschreibung eines Geschwisterfalles durch Madisson (145) zählte Huschens (112) in der Literatur 35 autoptisch befundete Geschwisterfälle (ohne Zwillinge). Gesichert waren nie mehr als zwei Geschwister betroffen, in einem Fall möglicherweise drei (Buchta et al., 34). In 19 Fällen hatten beide Kinder eine bilaterale renale Agenesie, in einem beide eine totale Dysplasie der Nieren. In 15 Fällen wurden bei den Geschwistern unterschiedliche Befunde erhoben. Zudem fand sie 4 Geschwisterfälle, die sie aufgrund dem POTTER Syndrom ähnlicher klinischer Befunde, die allerdings nicht autoptisch geprüft waren, als "wahrscheinlich" einstufte. In 21 Fällen waren eventuell Geschwister betroffen, hier waren Totgeburten oder perinatale Todesfälle ohne nähere Untersuchungen angegeben.

Die Geschlechtsverteilung entsprach hierbei der bei den sporadischen Fällen beobachteten, ebenso die Verteilung

der Begleit'anomalien, sodaß von einer gleichen anlagebedingten Störung ausgegangen werden kann (Huschens, 112).

Roodhooft et al. (208) veröffentlichten aus eigenem Fallgut von 41 Kindern mit bilateraler renaler Agenesie (21 Fälle), bilateraler renaler Dysplasie (10 Fälle) und beiden Fehlbildungen gemischt (10 Fälle) zwei Geschwisterpaarlinge, je eines, bei dem beide Kinder bilaterale renale Agenesie bzw. beide unilaterale renale Agenesie mit totaler Dysplasie der Gegenseite aufwiesen.

2.6.2.3.3. Fälle in der weiteren Verwandtschaft

Gesicherte Fälle mit gleichem Fehlbildungskomplex bei Vettern oder Cousinsen I. Grades fand Huschens (112) bei drei beobachteten Familien, einmal im Zusammenhang mit einem gesicherten, einmal mit einem wahrscheinlichen Geschwisterfall, einmal bei einem sporadischen. In einer Familie mit sicher zwei, wahrscheinlich drei betroffenen Brüdern mit bilateraler renaler Agenesie zeigte ein Vetter I. Grades väterlicherseits ebenfalls klinische Zeichen der Pottersymptomatik, das Kind wurde jedoch nicht obduziert. Eventuell betroffen waren Vettern oder Cousinsen I. Grades in 5 Fällen, davon 4 in Zusammenhang mit gesicherten, einer bei einem wahrscheinlichen Geschwisterfall.

Bei Vettern und Cousinsen II. Grades kann ein Fall als gesichert gelten, in 5 Fällen lagen Totgeburten oder Todesfälle in der Perinatalperiode vor.

2.6.2.3.4. Zusätzliche familiäre Häufung anderer Nierenfehlbildungen

Desöfteren sind über andere, weniger schwerwiegende Nierenfehlbildungen bei Familienmitgliedern von Kindern mit fehlenden oder funktionsuntüchtigen dysplastischen Nieren berichtet. Da solche Nierenanomalien in der Regel klinisch stumm und für das Individuum ohne Krankheitswert sind, wurden solche Befunde früher meist zufällig erhoben.

Dennoch fand Huschens (112) bisweilen Nierenfehlbildungen bei den Eltern, Geschwistern oder weiteren Verwandten von Potterkindern beschrieben.

Unter 297 Angaben zum Nierenstatus der Mutter, meist als gesund beurteilt, aber nur in 10 Fällen mittels Ultraschall oder Röntgendiagnostik untersucht, fanden sich zweimal einseitige Nierenagenesie, je einmal einseitige Nierendysplasie, Hufeisenniere und doppeltes Nierenbecken. Bei den Vätern zeigten sich unter 226 Äußerungen zu den Nieren, 5 mal durch iv Pyelogramm oder Ultraschalluntersuchung befundet, 4 mal einseitige Nierenagenesie und je einmal einseitige und beidseitige Hypoplasie. Auch bei den Geschwistern traf sie, hier in 12 Fällen, einseitige Agenesie der Nieren an, zum Teil mit kontralateralen Veränderungen und genitalen, facialem oder anorektalen Anomalien, einmal Hypoplasie und einmal Hydronephrose.

Roodhooft et al. (208) unternahmen eine systematische Erforschung von nahen Angehörigen der 41 Kinder mit Agenesie oder totaler Dysplasie der Nieren. Mittels Ultraschall untersuchten sie 71 Eltern und 40 Geschwister. Bei 10 Personen ($\approx 9\%$) fanden sie hierbei Nierenanomalien, vor allem einseitige Nierenagenesie (5 mal), doppelte Ureteren (2 mal) und Hydronephrose, multicystische Veränderungen, multiple renale Cysten (je 1 mal). Vor allem für die unilaterale renale Agenesie lag die Frequenz mit 4,5% signifikant höher als in einer verglichenen Zufallspopulation (682 untersuchte Personen), bei der in 0,3% diese Nierenfehlbildung angetroffen wurde. Bei Geschwisterfällen mit zwei betroffenen Kindern fanden sich sogar bei 30% der Eltern klinisch stumme Nierenanomalien.

Die Autoren vertreten die Ansicht, das Vorliegen klinisch stummer Nierenfehlbildungen bei den Eltern betroffener Kinder könne eine milde Ausdrucksform derselben Fehlbil-

dung sein, die sich bei ihren Kindern in stärkerer Ausprägung, als bilaterale Agenesie oder Dysplasie, gezeigt habe.

Wenngleich Potter (196, 198), vor allem aufgrund pathoanatomischer Unterschiede, für die bilaterale renale Agenesie und die unilaterale Form eine unterschiedliche Ätiologie und Pathogenese annahm, wird hier mittlerweile zumindest für die Fälle familiärer Häufung dieser Fehlbildungen eine genetische Verwandtschaft angenommen (Buchta et al., 34; Carter et al., 44; Huschens, 112; Kohn et al., 129; Roodhooft et al., 208). Auf die Bedeutung dieser anderen klinisch stummen Veränderungen der Niere im Sinne sogenannter *Formes frustes* des Syndroms wurde, unabhängig von ätiologischen Erwägungen, von mehreren Autoren schon früher hingewiesen (Habedank, 95; Gärtner et al., 86; Hack et al., 96; Hjalmarson et al., 108).

2.6.2.4. Stammbäume mit möglichen monogenen Erbgängen

2.6.2.4.1. Autosomal dominanter Erbgang

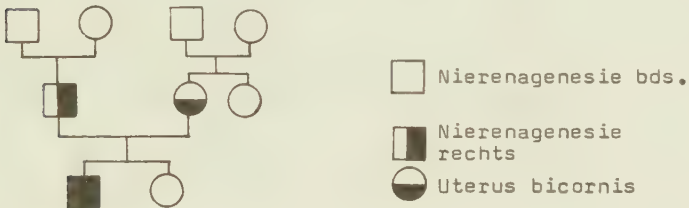
Eine durch ein autosomal dominantes Gen verursachte Krankheit kann entweder durch Spontanmutation (vgl. 2.5.2.2.) entstanden oder von den Eltern ererbt sein. Typischerweise erfolgt die Übertragung dann von einem der Eltern auf etwa die Hälfte der Kinder, unabhängig vom Geschlecht der Eltern, ebenso sind Mädchen und Knaben gleichhäufig betroffen.

In der Literatur sind einige Familien beschrieben, bei denen renale Anomalien der Eltern und/oder anderer Verwandter auf ein dominant vererbtes Gen schließen lassen könnten.

Müntefering et al. (165) beobachteten in der Familie des mit bilateraler Agenesie geborenen Knaben F.G. rechtsseitige Nierenagenesie beim Vater des Kindes. Bei der

Mutter wurde zudem ein Uterus bicornis festgestellt (Fig.6).

Fig.6: Stammbaum der Familie des Kindes F.G., beschrieben bei Müntefering et al. (1965) (verkürzt)



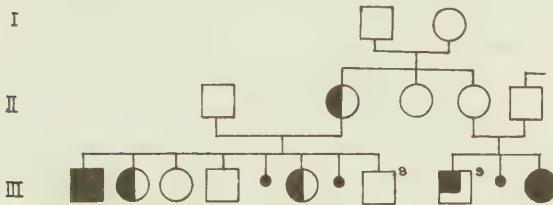
Die Autoren diskutieren für diesen Fall, entsprechend ihrer Vorstellung von der Pathogenese des Krankheitsbildes (vgl. 2.4.2.), eine Anomalie der Entwicklungs- oder Rückbildungsvorgänge des arteriellen Gefäßsystems der unteren Körperhälfte auf der Grundlage einer dominanten Vererbung mit relativ hoher Penetranz. Dies zum Unterschied zu zwei weiteren Familienbeobachtungen mit bilateraler renaler Agenesie, bei denen sie einmal ein doppeltes Nierenbecken bei der Mutter, einmal ein rechtsseitiges accessorisches Nierengefäß bei der Mutter und eine schwere Hypoplasie beim Vater entdeckten: Hier, wie auch bei sporadisch auftretenden Fällen unter Kindern erscheinungsfreier Eltern halten sie denselben Vererbungsmodus mit jedoch außerordentlich geringer Penetranz für möglich.

Kohn et al. (129) beschrieben eine Familie, bei der ebenfalls bilaterale und unilaterale Agenesie der Nieren auftraute (Fig.7).

der anderen wurde bei zwei der vier Geschwister das Fehlen einer Niere aufgedeckt, beim Vater eine Duplikation des Kelchsystems.

Buchta et al. (34) erwarten eine autosomal dominante Vererbung bei Familien, in denen sekundäre renale Agenesie (= Aplasie) beidseits, einseitige Agenesie und Dysplasie, symmetrisch oder asymmetrisch, gemischt mit einseitiger Agenesie, auftrat. Sie haben diese Fehlbildungseinheit unter dem Begriff der "hereditären renalen Adysplasie" (HRA) zusammengefasst und unterstellen ihr eine von der primären renalen Agenesie zu unterscheidende Ätiologie (vgl. 2.5.2.5.). Ihre Annahme stützen sie auf eigene Beobachtungen (Fig.8) und in der Literatur beschriebene Familienfälle.

Fig.8: Stammbaum der Fam. D (gekürzt), beschrieben bei Buchta et al. (34)



- Nierenagenesie bds.
- ◐ Nierenagenesie links
- ◑ fragliche Nierenagenesie bds.

Im Falle der Fam. D berichten die Autoren, daß das erste Kind (III/9) nicht blutsverwandter Eltern nach normaler Geburt nur eine Stunde gelebt habe. Aufgrund weiterer klinischer Befunde habe möglicherweise eine renale Agenesie vorgelegen (keine Obduktion). Die zweite Schwangerschaft dieser Mutter endete nach drei Monaten in einem Spontanabort. Beim dritten Kind, einem totgeborenen Mädchen, lag,

nun autoptisch gesichert, eine komplette renale Agenesie vor. Bei der ältesten Schwester der Mutter dieser Kinder fand sich intraoperativ als Nebenfund eine linksseitige Nierenagenesie. Von deren acht Schwangerschaften wurden fünf Kinder lebend geboren, sie hatte zwei Aborte und eine Totgeburt (III/8). Ihr erstes Kind, ein Sohn, verstarb zwei Stunden nach Geburt. Er war äußerlich unauffällig, bei Obduktion war jedoch keinerlei Nierengewebe zu finden. Neben einem gesunden weiteren Sohn hatte sie noch drei Töchter, von denen bei zweien im i.v. Pyelogramm ebenfalls wie bei der Mutter eine linksseitige Nierenagenesie diagnostiziert wurde.

Buchta et al. (34) sehen also einen strengen Unterschied zwischen der von ihnen bezeichneten HRA und der primären renalen Agenesie. Diese Trennung läßt sich jedoch nach Carter et al. (44), Gilbert et al. (91) und Huschens (112) bei anderen familiären Fällen, in denen primäre bilaterale renale Agenesie mit unilateraler und anderen Anomalien des uropoetischen Systems auftraten, nicht nachvollziehen. In jedem Fall kann bei einer bilateralen renalen Agenesie in Zusammenhang mit familiärem Auftreten von einseitigem Nierenmangel oder eventuell auch anderen renalen Anomalien in aufeinanderfolgenden Generationen an einen autosomal dominanten Erbgang mit variabler Expressivität und unterschiedlicher Penetranz gedacht werden (Huschens, 112).

Bei Annahme dieser Vererbungsform müßte mit einem Wiederholungsrisiko von 50% gerechnet werden.

2.6.2.4.2. Autosomal rezessiver Erbgang

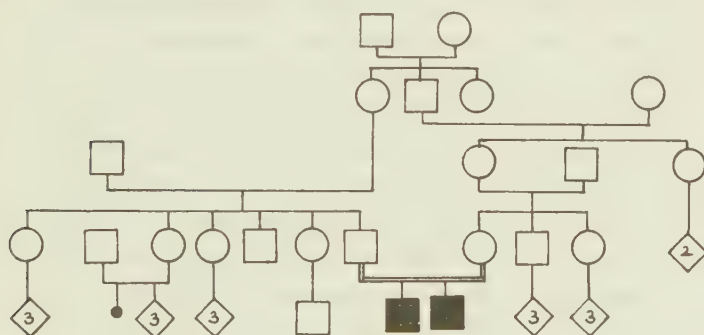
Beim autosomal rezessiven Erbgang erscheint der Phänotyp unter den Nachkommen nur bei homozygotem Zustand des für die Krankheit verantwortlichen Allels. Die Eltern sind in der Regel ebenso wie deren Vorfahren gesund, wenn familiäre Häufung zu beobachten ist, dann vor allem bei

Geschwistern. Beide Geschlechter sind gleichhäufig betroffen.

Je seltener die Erkrankung ist, desto größer ist der Anteil von Blutsverwandschaft unter den Eltern von Erkrankten. Handelt es sich bei Blutsverwandschaft der Eltern zugleich um ein Gen großer Häufigkeit, sind auch Vettern und Cousins häufiger betroffen.

Ein autosomal rezessiver Vererbungsmodus ist für die renale Agenesie und Dysplasie nicht auszuschließen (Huschens, 112), vor allem bei Symptoffreiheit der Eltern und weiterer Verwandter, von einigen Autoren wird er auch befürwortet (Hack et al., 96; Cain et al., 37). Vor allem in der von Schinzel et al. (220) beschriebenen Familie (Fig.9) wird ein autosomal rezessiver Erbgang angenommen.

Fig.9: Stammbaum der von Schinzel et al. (220) beschriebenen Familie



■ Nierenagenesie bds.

In diesem Fall waren die Eltern zweier Knaben mit bilateraler Agenesie und Pottersymptomatik blutsverwandt: Des Vaters Mutter und der Mutter Großvater waren Geschwister,

die Familie ansonsten bis auf eine männliche Totgeburt ohne nähere Information bei einer Schwester des Vaters unauffällig.

Schinzel et al. (220) selbst halten die autosomal rezessive Vererbung, wie in ihrem Fall wahrscheinlich, für eine Möglichkeit bei uneinheitlicher Ätiologie des Symptomenkomplexes.

Bei Annahme eines solchen Erbgangs müsste von einem Risiko für ein weiteres krankes Kind von 25% ausgegangen werden.

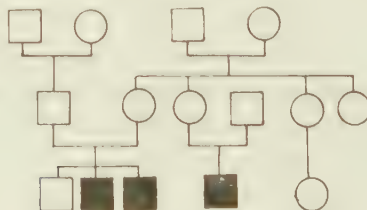
2.6.2.4.3. X-chromosomal gebundener rezessiver Erbgang

Bei X-chromosomal gebundenen rezessiv vererbten Krankheiten sind in der Regel nur männliche Individuen betroffen, bei ihnen, die nur ein X-Chromosom besitzen, kommt die Information des mutierten Gens zum Tragen. Sie erhalten das Gen von der phänotypisch gesunden Mutter, die bei heterozygotem Zustand des betreffenden Allels das mutierte Gen zu 50% an ihre Kinder weitergibt (Konduktorin).

Insgesamt betrachtet sind bei der renalen Agenesie oder Dysplasie zuviele Mädchen betroffen, sodaß dieser Erbmodus hier allgemein als unwahrscheinlich angesehen wird. Hack et al. (96) halten allerdings den Einfluß eines geschlechtsbestimmenden Faktors für möglich.

Diskutiert wird diese Art der Vererbung in einer von Pashayan et al. (181) beobachteten Familie (Fig.10).

Fig.10: Stammbaum der von Pashayan et al. (181) beschriebenen Familie



In dieser Familie bekamen gesunde, nicht blutsverwandte Eltern nach der Geburt eines gesunden Knaben zwei weitere, die bald nach Geburt verstarben und bei Obduktion keine Nieren aufwiesen. Die Schwester der Mutter dieser Kinder gebar ebenfalls einen Knaben mit autoptisch gesicherter bilateraler renaler Agenesie.

Die Möglichkeit einer chromosomalen Anomalie, bei den Müttern eventuell in balancierter Form vorliegend, wurde ausgeschlossen (alle Karyotypen unauffällig). Als wahrscheinlichste Erklärung wird das Vorliegen eines X-chromosomal gebundenen rezessiven Gens bei den Müttern diskutiert (Pashayan et al., 181; Schinzel et al., 220; Huschens, 112).

2.6.2.5. Multifaktorielle Vererbung

Die multifaktorielle, auch polygene Vererbung, beruht auf dem Zusammenwirken genetischer und peristatischer Faktoren. Mehrere frei kombinierbare Gene bilden in additiver Wirkung die genetische Disposition, wobei ein gewisser Schwellenwert angenommen wird, bei dessen Überschreiten unter Mitwirkung umweltbedingter Faktoren die Entstehung einer Anomalie bewirkt werden kann.

Ein monogenen Erbgängen vergleichbarer klarer Erbmodus besteht nicht, die Erbprognose muß empirisch in Form von Familienuntersuchungen ermittelt werden.

Mehrere Autoren halten einen derartigen multifaktoriellen Vererbungsmodus für die renale Agenesie und Dysplasie für wahrscheinlich (z.B. Stockhausen, 230). Buchta et al. (34) nehmen diesen Mechanismus, im Gegensatz zu der von ihnen abgegrenzten hereditären renalen Adysplasie (2.6.2.4.1.) bei der bilateralen renalen Agenesie an. Dafür spricht ihrer Meinung nach das vorwiegend sporadische, seltener familiäre Auftreten, die Bevorzugung eines Geschlechts und die Diskordanz bei den beschriebenen Zwillingsfällen.

Sie rechnen mit einem geringen Wiederholungsrisiko (kleiner 1%), das sie allerdings als erhöht ansehen, wenn mehrere Geschwister mit derartigen Fehlbildungen in einer Familie auftreten, wenn es sich um multipel mißgebildete Kinder handelt, und auch, da das männliche Geschlecht überwiegt, wohl im Sinne eines Cartereffektes, nach der Geburt eines weiblichen Kindes.

Das Literaturstudium von Huschens (112) konnte allerdings keine dieser Vermutungen stützen. Zunächst war keine Familie mit gesichert mehr als zwei von bilateraler renaler Agenesie betroffenen Geschwistern beschrieben. Die Geschwister von Kindern mit schwerwiegenderen Begleitmißbildungen waren nur unwesentlich häufiger ebenfalls nierenlos als die von solchen mit Mißbildungen allein des uropoetischen Systems (7,7% gegenüber 6,6%). Die Geschwister von weiblichen Potterkindern waren nicht öfter ebenfalls betroffen als die männlicher Kinder.

Zu einer höheren empirischen Erbprognose kommen Carter et al. (44) in ihrer Familienstudie zur renalen Agenesie: Bei den 131 Fällen mit bilateraler renaler Agenesie fanden sie unter den insgesamt 199 Geschwistern 7, die ebenfalls, autoptisch gesichert, nierenlos geboren waren. Aufgrund dieser Zahlen ermittelten sie ein Wiederholungsrisiko von 3,5%, das ihnen für einen multifaktoriellen Erbmodus allerdings zu hoch erscheint. Sie gehen von der Möglichkeit aus, daß ihr Material genetisch heterogen sei und Fälle mit rezessivem und dominanten Erbgang enthalte.

Ein ähnlich hohes empirisches Risiko fanden Roodhooft et al. (208): Unter 45 Geschwistern der von ihnen erfassten 41 Kinder mit bilateraler renaler Agenesie oder Dysplasie wie auch Agenesie und Dysplasie waren zwei ebenfalls betroffen, entsprechend einem Wiederholungsrisiko von 4,4%.

Huschens (112) zählte unter den 605 Geschwistern der 1221

Potterkinder 35 gleichfalls ohne oder mit schwer mißgebildeten Nieren geborene (die Fälle von Carter et al. eingeschlossen) und errechnete so ein empirisches Wiederholungsrisiko von 5,8%. Im Gegensatz zu den Zahlen von Carter et al. oder Roodhooft et al. ist ihr Fallgut jedoch nicht auslesefrei gewonnen und somit ihre Berechnung des Wiederholungsrisikos sicherlich als zu hoch zu bewerten.

2.7. Bilaterale renale Agenesie oder totale Dysplasie in anderen Syndromen bekannter Ätiologie

In vielen bekannten Syndromen konnten auch gehäuft Fehlbildungen der Nieren wie Agenesie, Aplasie oder totale Dysplasie angetroffen werden, welche jedoch nur einseitig beobachtet wurden. Als Beispiele seien die MURCS-Assoziation (Mullerian duct aplasia/hypoplasia, Renal agenesis und/oder ectopy, Cervicothoracic Somite dysplasia), bei der Duncan et al. (61) in 88% (30 Fälle) eine einseitige Agenesie und/oder Ektopie der Nieren vorfanden. Desweiteren könnten das Ektrodactyly syndrome (EEC Syndrom), das Goldenhar Syndrom (Oculo- auriculovertebrale Dysplasie), das Rubinstein Taybi oder das de Lange Syndrom genannt werden (Zonana et al., 261). Im Folgenden werden nur die Syndrome behandelt, bei denen auch eine bilaterale Agenesie bzw. totale Dysplasie (Potter Typ II) der Nieren beschrieben wurden.

2.7.1. Branchio-oto-renales (BOR) Syndrom

Das Branchio-oto-renale (BOR) Syndrom gehört zur nosologischen Einheit der Branchialbogen Syndrome, erstmals wurde es beschrieben von Melnick et al. (152) aufgrund der Auffälligkeiten bei einem Vater und drei seiner sieben Kinder. Inzwischen sind in der Literatur wenigstens 150 Fälle bekannt, die Inzidenz des Syndroms wird auf 1:40 000 geschätzt (Fraser et al., 80).

Fraser et al. (80) werteten 133 in der Literatur beschriebene Fälle hinsichtlich der Symptomatik des BOR Syndroms aus und fanden folgende Leitsymptome:

Häufigstes Merkmal war ein Hörverlust infolge struktureller Defekte des äußeren, mittleren und inneren Ohrs (88%). Als weiteren wichtigen Befund stellten sie präaurikuläre Eindellungen von Stecknadelkopfgröße in der Haut am Ansatz der Ohrhelix, beid- oder auch einseitig, fest (73%), ferner Branchialfisteln, d.h. kleine Öffnungen, gewöhnlich

im unteren Drittel des Halses medial des Musculus sternocleidomastoideus (60%). In der von ihnen bearbeiteten Literatur war in 35 Fällen die Niere radiologisch untersucht, in 23% hierbei eine Agenesie oder symptomatische Dysplasie befundet, in 43% eine milde, asymptomatische Dysplasie, in 34% keine Abnormalität zu entdecken. Die Autoren nehmen dennoch eine konstante Beteiligung der Nieren an diesem Fehlbildungskomplex an, die allerdings so geringfügig sein kann, daß sie nur schwer zu diagnostizieren ist. Bei einer gewissenhaften Auswertung von i.v. Pyelogrammen Betroffener fanden sie in drei von vier Fällen, die routinemäßig beurteilt unauffällig waren, leichte Anomalien. Den Prozentsatz schwerer Nierenfehlbildungen sehen sie mit 23% allerdings zu hoch an. Unter der Annahme, daß bei klinischer Auffälligkeit die Nieren sicherlich untersucht worden wären, beziehen sie die Fälle von Agenesie oder schwerer Dysplasie der Nieren auf alle 133 berichteten und schätzen somit die Beteiligung der Nieren in dieser Form auf 6%.

Tab.12: Schwere Nierenfehlbildungen im Rahmen des BOR Syndroms

Nierenfehlbildung	Autor
polycystische Nieren	Melnick et al. (153)
hypo- dysplastische Nieren	Fitch et al. (71) Melnick et al. (153) Carmi et al. (43)
Agenesie einseitig, mit Dysplasie der Gegenseite beidseitig	Fitch et al. (72) Melnick et al. (153) Carmi et al. (43)

Die phänotypische Expression der Branchialbogen-, Gehör- und Nierenanomalien kann sehr stark variieren, auch in ein und derselben Familie (Melnick et al., 153; Fraser et al., 80; Carmi et al., 43).

In der von Carmi et al. (43) beschriebenen Familie etwa starb die erste Tochter 45 Stunden nach Geburt an respiratorischer Insuffizienz. Sie trug die Merkmale des Pottergesichts und hatte beidseits hypoplastische Nieren. Die zweite Tochter dieser Familie starb 6 Stunden nach Geburt. Bei ihr wurden ein Pottergesicht, Hypoplasie der Lungen, deformierte Füße und große, plumpe Hände bei Agenesie beider Nieren gefunden. Beide Kinder zeigten keine präaurikulären Eindellungen oder Branchialfisteln. Das dritte Kind, ein Knabe, verstarb 9 Stunden nach Geburt. Auch ihm fehlten beide Nieren, er hatte die Zeichen des Pottergesichts, pulmonale Hypoplasie und beidseits Klumpfüße, zusätzlich aber beidseits präaurikuläre Eindellungen und Branchialfisteln. Auch beim Vater dieser Kinder konnten präaurikuläre Eindellungen und Branchialfisteln, daneben ein neurosensorisches Hördefizit rechts und im i.v. Pyelogramm eine gekreuzte Ektopie der Nieren festgestellt werden.

Dem BOR Syndrom liegt ein autosomal dominanter Erbgang zugrunde. Bei hoher Penetranz des mutierten Gens ist eine sehr variable Expressivität zu beobachten, sodaß die Eltern und Geschwister betroffener Kinder mit Pottersymptomatik sehr sorgfältig untersucht werden sollten, um das möglicherweise hohe Risiko von 50% für weitere Nachkommen zu erkennen (Melnick et al., 153).

2.7.2. Kryptophthalmos-Syndrom

Das Kryptophthalmos-Syndrom ist ein seltener, jedoch schwerer ophthalmo- kraniofazialer Mißbildungskomplex. Fraser (78) beschrieb ihn in dieser Form erstmals 1962 (daher auch Fraser Syndrom) an zwei Geschwisterfällen, Sugar (231) benannte ihn später Kryptophthalmos-syndaktylie-Syndrom, Francois (76) Fehlbildungssyndrom mit Kryptophthalmus (heute auch als Francois-III-Syndrom bezeichnet).

Im Vordergrund steht die gewöhnlich bilaterale, aber auch einseitig beobachtete Fehlbildung des Auges, der Krypt-

ophthalmos. Der Bulbus oculi ist hierbei in der Regel angelegt, aber klein (Mikrophthalmie) und von einer Haut, die anstelle normaler Augenlider von der Stirn über das Auge in die Wangenhaut übergeht, total oder partiell verschlossen (Ablepharon, Symblepharon). In geringerer Ausprägung kann das Unterlid normal sein, während das Oberlid durch eine kleine epidermale Hautfalte ganz oder teilweise ersetzt ist (Waring et al., 245). Als kraniofaziale Fehlbildung wird eine Dyscephalie mit inkompletter Entwicklung und Lakunenbildung des Os parietale, Abflachung der Stirnhöcker, Hypoplasie des Os temporale mit grubenförmiger Einsenkung der seitlichen Stirnregion, desweiteren Gesichtssymmetrie, auch Meningoencephalocelen beschrieben. Die Ohrmuscheln setzen tief an, der Gehörgang ist bisweilen hypoplastisch oder atretisch (Francois, 77; Sugar et al., 231). Weitere Fehlbildungen sind in etwa ein Drittel der Fälle die partielle oder vollständige häutige Syndaktylie an Händen und Füßen und Anomalien des Genitale wie Mikropenis oder Hypospadie bei Knaben und Klitorishyperplasie, hyperplastische Vulva oder Vaginalatresie bei Mädchen in insgesamt 25% (Francois, 77). Seltener wurden auch Atresie von Larynx, Blase oder Anus angetroffen, Umbilicalhernien, abnorme Platzierung der Mamillen und des Nabels, Vitien des Herzens. Renale Fehlbildungen, darunter vor allem Agenesie, wurden häufiger beobachtet, Lurie et al. (143) zählen sie sogar zu den typischen Befunden dieses Syndroms.

Tab.13: Fälle mit Nierenagenesie im Rahmen des Kryptophthalmos Syndroms

	Anzahl der Fälle	Autor
Einseitige Agenesie	3 1 3	Francois, 1969 (77) Varnek, 1978 (242) Lurie et al., 1984 (143)
Beidseitige Agenesie	1 2(Geschw.) 1 1 1 3(Geschw.) 1 3	Potter, 1965 (195) Carter et al., 1979 (44) Fuhrmann- Rieger et al., 1980 (85) Barry et al., 1980 (18) Codere et al., 1981 (46) Burn et al., 1982 (36) Bieber et al., 1982 (26) Lurie et al., 1984 (143)

Alle Symptome, auch die Kryptophthalmie, sind fakultativ, können also auch fehlen. Als Beispiel hierfür und für Fälle mit bilateraler renaler Agenesie sei die von Burn et al. (36) beschriebene Familie angeführt, in der gesunde, nicht blutsverwandte Eltern (auch Nieren im Ultraschall unauffällig) unter sechs Kindern (zusätzlich 2 Fehlgeburten) drei Kinder mit diesem Fehlbildungskomplex hatten. Das erste Kind, ein Knabe, zeigte neben den Merkmalen des Pottergesichts das komplette Fehlen eines Auges, Ossifikationsmangel des Kraniums, Kyphoskoliose und ein univentrikuläres Herz. Ihm folgte die Geburt eines Mädchens, ebenfalls ohne Nieren, das eine faciale Asymmetrie, schräg nach oben gestellte Augen, Larynxatresie, Thymusagenesie, Hypoplasie der Lungen, Syndaktylie an allen Extremitäten, Fehlen der Vagina und cystische Ovarien aufwies. Nach einer Fehlgeburt bekam die Mutter zwei gesunde Knaben und nach einer weiteren Fehlgeburt wiederum einen gesunden Knaben. Zuletzt gebar sie ein Mädchen, bei dem bereits im 3. Trimenon im Ultraschall ein Nierenmangel vermutet worden war, der sich nach Geburt und baldigem Tod des Kindes bei der Obduk-

tion auch bestätigte. Zusätzliche Befunde bei diesem Kind waren eine Potterfacies, Fehlen des mittleren drittels des linken Oberlids, schräg nach oben gestellte normale Bulbi oculi, Schädelasymmetrie, Laryngealobstruktion, Fehlen der Vagina, große, cystische Ovarien, undifferenzierter Genitalhöcker, lockere Gelenke und eine Symbrachydaktylie.

Ein Pottergesicht und pulmonale Hypoplasie waren auch in den von Potter (195) und von Codere et al. (46) beschriebenen Fälle vorhanden.

Bisher sind keine auffälligen Chromosomenbefunde bei Kindern mit Kryptophthalmus Syndrom bekannt (Francois, 77; Varnak, 242; Burn et al., 36).

Allgemein wird ein autosomal rezessiver Erbgang für dieses Syndrom angenommen, sodaß von einem Wiederholungsrisiko von 25% für weitere kranke Kinder ausgegangen werden muß. Francois (77) führt dafür eine Konsanguinität der Eltern in 15% der Fälle an und die Tatsache, daß 10 Familien, bei denen zwei bis drei Kinder betroffen waren, beschrieben seien. Einen weiteren Fall von Blutsverwandtschaft der Eltern publizierte später Schöenberg (219), zusätzliche Geschwisterbeobachtungen Azevedo et al. (8; vier Geschwister), Emberger et al. (64; drei von sechs Geschwistern) Burn et al. (36; drei von sechs Geschwistern), Bieber et al. (26; 2 Geschwister) und Lurie et al. (143; 1 Familie mit 2 Geschwistern, eine mit 2 von 4 Geschwistern, eine weitere mit 4 von 6 Geschwistern). Eine breite Variabilität der Expression, auch innerhalb der gleichen Familie, wird beobachtet (Emberger et al., 64).

2.7.3. Cerebro-oculofacio-skeletales Syndrom (COFS-Syndrom)

Das Cerebro- oculofacio- skeletale Syndrom (COFS-Syndrom) ist ein 1974 durch Pena et al. (184) anhand von 10 Fällen beschriebener Symptomenkomplex, bei dem zunächst keine

Fehlbildungen der Nieren beobachtet wurden. Preus und Fraser (200) veröffentlichten im gleichen Jahr einen weiteren Fall. Später sahen Preus et al. (201) zwei Neugeborene, die zunächst als POTTER Syndrom diagnostiziert, dann aber als COFS-Syndrom erkannt wurden. Bei beiden Kindern hatte ein zusätzliches Oligohydramnion vorgelegen, nicht erklärlich beim einen, bei dem man histologisch normale und funktionstüchtige Hufeisennieren vorfand, beim anderen durch eine bilaterale renale Agenesie bedingt (dieser Fall wurde unter ophthalmologischen Gesichtspunkten auch von Brownstein et al., 33, veröffentlicht). Aufgrund wichtiger Merkmale je zweier anderer von Lowry et al. (142) und von Neu et al. (169) beschriebener Fälle ordneten Preus et al. (201) auch diese dem COFS-Syndrom zu, wonach zur Zeit 17 Fälle in der Literatur zu finden sind.

Als cerebrales Merkmal wird die relative Mikrocephalie eingestuft (Preus et al., 201), die bei 13 von 16 Fällen (= 13/16) vorgefunden wurde. Anomalien des Auges waren eine Katarakt (8/15), ein schmaler Lidspalt (Blepharophimose, 10/12) und Mikrophthalmie (12/15). Die Facies war charakterisiert durch einen hohen Nasenrücken (9/10), eine prominente knöcherne Nasenwurzel (4/5), Mikro- und Retrognathie (11/12), dadurch mit prominenter Maxilla und überhängender Oberlippe (9/10) und großen, jedoch nicht dysplastisch beschriebenen Ohrmuscheln (13/15). Zu den Skelettbefunden zählten Kyphose und/oder Skoliose (11/15), Hüftdislokation oder -subluxation bei dysplastischem Acetabulum (6/14) mit abgeflachtem Acetabulumwinkel, schmalen Becken (3/17) und steilem Schenkelhalswinkel (Coxa valga, 5/13), an der oberen Extremität Camptodaktylie (16/16), Vierfingerfurche (4/12), an der unteren vertikaler Talus und prominente Ferse (13/16), longitudinale Sohlenfurche (7/10) und Calcaneus valgus

(2/16). Flexionskontrakturen an allen Extremitäten fielen in 14/16, weiter Mamillenabstand in 6/12 Fällen auf.

Zusätzliche Anomalien wurden vereinzelt beschrieben, etwa Hypotrichose, Kryptorchismus, Penishypoplasie, tiefliegende Augen (Lowry et al., 142), prominentes Occiput, Syndaktylie der Zehen, Gesichtssödem, canine Facies, Atrophie von Groß- und Kleinhirn, fehlendes Corpus callosum (Neu et al., 169), desweiteren Hirsutismus, offener Ductus arteriosus, generalisierte subcorticale Gliose des Gehirns mit relativer Verminderung der weißen Substanz (Pena et al., 184) sowie Übergeschlagene Zehen, kurze Großzehe, Rektumprolaps, Malrotation des Colon, in den Thorax verlagerte Leber, interner Hydrocephalus und focale subependymale Gliose des 3. Ventrikels (Preus et al., 201').

Im Falle des Kindes mit bilateraler renaler Agenesie (Preus et al., 201') waren zusätzlich die Ohren tiefansetzend und dysplastisch verformt, die Daumen zweigeteilt und die Lunge mit hyalinen Membranen belegt, fokal intra-alveolär hämorrhagisch.

Auffälligkeiten im Karyotyp berichten Pena et al. (184) bei einem betroffenen Kind (47, XXX) und Preus et al. (201), zwei unübliche D-Chromosomen, eines mit längerem kurzen Arm und eines mit kleinerem kurzen Arm. Ersteres konnte auch beim Vater des Kindes beobachtet werden und wurde als familiäres Marker angesehen).

Aufgrund ihrer Beobachtung, daß ihre 10 Fälle in 3 Familien, wichtiger noch, 9 davon in 2 Familien, auftraten, einmal mit zwei betroffenen Geschwistern in einer Familie aus einer französischstämmigen Population mit häufigen Verwandtenehen (bei vorliegender Familie jedoch nicht erwiesen), zum anderen in einer Sippe mit ehemals französischen Einwanderern und amerikanischen Indianern, in

der mehrfach nachweisbare Verbindungen Blutsverwandter vorlagen, in 3 Familien (4 Geschwister, 2 Geschwister, Einzelfall) bei jeweiliger Symptommfreiheit der Eltern, postulierten Pena et al. (184) einen autosomal rezessiven Erbgang für das COFS-Syndrom. Auch in dem von Preus et al. (200) beschriebenen Fall einer italienischen Familie lag Konsanguinität der Eltern vor.

Es muß demnach von einem 25%igen Wiederholungsrisiko für das weitere Auftreten des COFS-Syndroms bei Geschwistern ausgegangen werden.

2.7.4. Winter Syndrom

Winter et al. (253) veröffentlichten 1968 die Beschreibung einer Familie, in der vier Schwestern von insgesamt elf Geschwistern neben Fehlbildungen der Nieren, darunter zweimal bilaterale renale Agenesie (diese beiden Fälle wurden auch von Schmidt et al., 218, bereits 1952, publiziert), unterschiedlich schwere Anomalien der inneren und äußeren Genitale, bilaterale Leitungsschwerhörigkeit bei Stenose des äußeren Gehörgangs und anderes aufwiesen.

Turner (240) beobachtete darauf eine weitere Familie mit renalen, vaginalen und Mittelohranomalien, die ebenfalls dem Winter Syndrom zuzuordnen sein dürfte.

Alle vier von Winter et al. (253) beschriebenen Mädchen, die Merkmale dieses Syndroms zeigten, hatten renale Fehlbildungen, so einseitige schwere Hypoplasie, einseitige Agenesie und zweimal bilaterale Agenesie. Anomalien des inneren Genitale wurden in unterschiedlicher Ausprägung gefunden, etwa hypoplastische Tuben, ektopische Ovarien und Uterushypoplasie. In drei Fällen war die Vagina atretisch und in ihrer Anlage rudimentär. Die beiden Überlebenden Kinder wiesen eine schwere bilaterale Leitungsschwerhörigkeit auf als Folge von Fehlbildungen des Mit-

telohrs (Incusmalformation und Fixation des Incus und Malleus beim einen Kind, fehlender Incus und Verlagerung des Malleus auf die Fußplatte des Stapes beim anderen). Das Mittelohr der beiden Kinder mit bilateraler renaler Agenesie wurde nicht untersucht. Bei beiden Überlebenden Kindern wurde auch eine Stenose des äußeren Gehörgangs festgestellt.

Charakteristisch war die Facies der Kinder durch eine kleine, spitze konkav gekrümmte Nase und Mikrognathie. Der Ansatz der Ohren lag tief und die Ohrmuschel war teils hypo-, teils dysplastisch. Beide Kinder ohne Nieren hatten hypoplastische Lungen.

In Turners (240) Familie zeigte das erste Kind, ebenfalls ein Mädchen, ähnliche Anomalien: Ihm fehlte die rechte Niere, die Vagina war atretisch, das Rektum anterior verlagert. Es lag eine leichte Schwerhörigkeit vor, der äußere Gehörgang war stenotisch. Die Facies war auffällig durch die kleine schmale Nase und die Mikrognathie. Beim zweiten Kind lag der Verdacht auf bilaterale renale Agenesie vor, das Kind wurde allerdings nicht obduziert. Als drittes Kind folgte ein gesundes Mädchen, diesem ein weiteres mit sekundärem Hydrocephalus infolge Fehlen der Foramina Luschkae und Magendii. Diesem Kind folgten zwei Aborte.

Bei einem Mädchen aus Winters et al. (253) Familie wurde die Trisomie eines Chromosoms der Gruppe C gefunden, vereinbar mit einer Trisomie X, welche die Autoren als eher koinzident einstufen. Ansonsten lagen keine auffälligen Chromosomenbefunde vor.

In beiden Familien waren die Eltern nicht blutsverwandt und gesund. Aufgrund der Häufung des Syndroms unter Geschwistern postulierten Winter et al. (253) ein autosomal rezessiv vererbtes Gen mit pleiotropem Geneffekt als Ursache für die Dysgenese von Mittelohr, Nieren und

Vagina, wenngleich sie auch die Möglichkeit einer nicht näher faßbaren teratogenen Schädigung nicht gänzlich auszuschließen vermochten.

Auffällig ist, daß bisher nur weibliche Fälle beobachtet wurden, sodaß eine Gynäkotropie des Syndroms vermutet werden kann. Das Wiederholungsrisiko für weitere betroffene Geschwister läge bei 25%.

2.7.5. Meckel (-Gruber-) Syndrom

Erstmals 1882 von J.F. Meckel (151) nach Beobachtung an einem Geschwisterpaar beschrieben erfolgte die erste wissenschaftliche Bearbeitung dieses Mißbildungskomplexes 1934 durch G.B. Gruber (94), der aufgrund der Befunde die Bezeichnung "Dysencephalia splanchnocystica" einführte. Seit der Arbeit von Opitz & Howe (1969, 176) über diesen Symptomenkomplex ist dieser nach dem Namen des Erstbeschreibers als Meckel Syndrom in der Literatur zu finden. 1982 zählten Moerman et al. (161) etwa 75 beschriebene Fälle, unter 10244 Geburten fanden sie selbst 3 Fälle, entsprechend einer Inzidenz von 0,028%.

Leitbefunde dieses Syndroms, die relativ konstant anzutreffen sind, zeigen sich in der charakteristischen Trias 1. occipitale Encephalocele (80%), 2. poly-(multi-) cystische Nieren (95%) und 3. postaxiale Hexadaktylie (eventuell mit Syndaktylie, 75%. Prozentangaben nach Moerman et al., 161).

Zu den Anomalien des Schädels zählen auch Mikrocephalie (30%) und Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (40%), die Facies ist durch Hypertelorismus, breite Nasenwurzel, flache Orbita (Exophthalmus), z.T. auch Epikanthus und Wangenfalte im Sinne einer Potterfacies gekennzeichnet. Am Auge sind bisweilen Mikrophthalmie, Kolobome und Katarakt zu finden. Fragmentierung oder abnorme Lappung der Zunge mit lipomatösen Auflagerungen halten Moerman et al. (161) für ein wesentliches Merkmal.

Von den Fehlbildungen der inneren Organe steht die cystische Veränderung der Nieren bis zu deren Funktionslosigkeit (klinisch als Oligohydramnion erfassbar) im Vordergrund. Diese in der Regel enorm hyperplastischen Organe (dadurch aufgetriebenes Abdomen, das oft auch als mechanisches Geburtshindernis imponiert) sind aufgrund des histologischen Aufbaus normalerweise dem Typ III nach der Einteilung von Potter (vgl. Tab.2) zuzuordnen, selten entsprechen sie doch auch einer Dysplasie im Sinne Typ II nach Potter (Zerres et al., 259; vgl. eigenen Fall Nr. 11), eine Nierenagenesie wurde nie beschrieben. Die cystischen Veränderungen sind häufig nicht allein auf die Nieren beschränkt, betroffen sind vor allem auch die Leber (congenitale cystische Fibrose in 33%), Pankreas und Ovarien. Einbezogen in den Fehlbildungskomplex sind auch die äußeren Genitale (beim männlichen Geschlecht fehlender oder rudimentärer Penis, Hypo- und Epispadie, beim weiblichen Hypoplasie).

Zu den Anomalien des Achsenskeletts und der Extremitäten zählen auch Spaltbildungen der Wirbelsäule, womöglich mit Meningo-(-cysto-)-(-myelo-)cele, Zygodaktylie, Kamptodaktylie, Klinodaktylie und Klumpfuß (Leiber/Olbrich, 135).

Bis auf eine Mitteilung von Hsia et al. (111; Ein Fall mit 46,XX,3p⁺ Karotyp) sind keine Chromosomenanomalien bekannt (Moerman et al., 161). Allgemein wird ein autosomal rezessiver Erbgang für dieses Syndrom angenommen (hohe Konsanguinitätsrate der Eltern, häufig Geschwister betroffen), der mit einem 25%-igen Wiederholungsrisiko behaftet ist.

2.7.6. VATER-Assoziation

Die Erstbeschreibung dieses Mißbildungskomplexes erfolgte 1973 durch Quan und Smith (202), die auch die akronymische Bezeichnung für das auffällig häufig gemeinsame Auftreten

von vertebraldefekten, Analatresie, Tracheo-ösophagealer Fistelung (engl. Esophageal) und renalen und/oder radialen Anomalien prägten.

Nach zusätzlichen Beobachtungen von Anomalien der Extremitäten (limb-anomalies) und des Herzens (cardiac anomalies) wurde von Nora und Nora (173) und Temtamy und Miller (234) das Akronym auf VACTERL-Syndrom erweitert. Hierbei wurden dann "R" die renalen Anomalien zugeordnet, die radialen dem "L". Dieser Begriff konnte sich allerdings nicht gegenüber dem ursprünglichen durchsetzen.

Baumann et al. (20) forderten desweiteren, den Komplex um vaskuläre Anomalien (wegen des öfters beobachteten Fehlens einer Nabelarterie; Zuordnung zum "V" von VACTERL), Ohrmuscheldysplasien (auricular defects, dem "A" zugeordnet) und Rippenanomalien (rib-anomalies, dem "R" zugeordnet) zu erweitern. Die ursprünglich im "R" vertretenen radialen Dysplasien reihen auch sie unter die Extremitätenanomalien ein. Viele Autoren stimmen darin überein, auch die caudale Regression mit Ösophagusatresie und Nierenagenesie (Kučera und Lenz, 131) und den Anomalienkomplex der Polydaktylie, Analatresie und Wirbelmißbildungen, in den Jahren 1968-1971 von Say und Gerald (212), Tünte (239), Fuhrmann (84), Millard (156) und Kaufman et al. (120) als eigenes Syndrom beschrieben, der VATER Assoziation zu subsummieren (Quan und Smith, 202; Temtamy und Miller, 234; Barry und Auldist, 17; Baumann et al., 20). Die Inzidenz der VATER Assoziation wurde auf 1:3500 geschätzt (Corcoran et al., 48).

Wie bereits angesprochen, werden bei diesem Mißbildungskomplex vertebrale Defekte aller Art (Aplasie, Keil-, Halb-, Block- und Spaltwirbel) auch Rippenaplasie und andere -mißbildungen beschrieben. Am häufigsten ist hierbei die Kreuzbeinregion betroffen, weniger und etwa gleich häufig der Lenden- und Brustwirbelbereich (Baumann et al., 20).

Zudem werden Analatresie, bei Mädchen oftmals in Verbindung mit Rectovaginalfisteln, bei Knaben mit Rectourethralfistel, Tracheo-ösophagealfisteln, oft mit Ösophagusatresie, und Radius- wie -dysplasie (vom gekrümmten oder verkürzten Radius über Daumenhypoplasie bis zur Aplasie des Daumens, auch Vervielfältigung des Strahls zur Polydaktylie) gefunden.

Wichtige Begleitsmißbildungen sind auch Vitien des Herzens (Pfefferkorn et al., 188, fanden vor allem den Ventrikelseptum-Defekt) und die renalen Anomalien (s.u.).

Baumann et al. (20) ermittelten auf der Basis von 11 Eigenbeobachtungen und 41 Beschreibungen aus der Literatur die relative Häufigkeit der Einzelsymptome (Tab.14).

Tab.14: Relative Häufigkeit der Einzelsymptome bei der VATER-Assoziation, nach Baumann et al. (20).

Anomalien	eigene Fälle (n=11)	Literatur (n=41)
V(ertebrale Anomalien)	90,9%	82,9%
A(nalatresie)	45,5%	82,9%
C(ardiale Anomalien)	63,6%	48,8%
T(racheo-)		
E(sophageal Fistel)	81,8%	73,2%
R(enale Anomalien)	63,6%	58,5%
L(imb-Defekte)	81,8%	60,1%
zudem		
Ohrmuschel- dysplasie	6/11	13/19 ^x
Agenesie einer Nabelarterie	5/11	13/41
Rippenanomalien	9/11	9/13 ^x

^x keine Angaben über die restlichen Patienten

Renale Fehlbildungen sind demnach zu 60% an der VATER-Assoziation beteiligt. Beschrieben wurden etwa Hufeisennieren und Hypoplasien (Baumann et al., 20), milde Formen von Dysplasie (Say et al., 213), ektopische Nieren mit verschmolzenem Kelchsystem (Kirkpatrick et al., 124 ; King et al., 123), Aplasie einer Niere und Agenesie einer, aber auch beider Nieren (Tab.15).

Tab.15: Nierenagenesie im Rahmen der VATER-Assoziation

	Fälle	Autor
einseitig	3 (einmal mit Hypoplasie der Gegenseite, einmal mit Hydronephrose der Gegenseite)	Barry et al. (17)
beidseitig	1 2 1	Kirkpatrick et al. (124) Currarino (51) Baumann et al. (20)

Nur in einem Fall mit bilateraler Nierenagenesie wurde ausdrücklich auf das Fehlen einer Potterfacies hingewiesen (Currarino, 51), alle anderen Beschreibungen enthalten diesbezüglich keine Angaben.

Die Ätiologie der VATER-Assoziation ist unbekannt. Bislang konnten keine Chromosomenanomalien oder familiäre Häufung beobachtet werden (Pfefferkorn et al., 188). Diskordante monozygote Zwillinge, von denen einer gesund war, wurden von Say et al. (213) beschrieben. Einen anderen Zwillingsfall mit Konkordanz bezüglich einer Tracheo-ösophageal-Fistel, aber Diskordanz für die VATER-Assoziation, berichteten King et al. (123). Diskutiert wird in der Hauptsache eine nicht näher faßbare teratogenen Schädigung der Frucht während der ersten Schwangerschaftswochen (vor dem 35. Tag, Quan und Smith, 202; Temtamy und Miller, 234; Baumann et al., 20), wobei hier vor allem eine exogene Zufuhr von Progesteron und

Östrogenen erwogen wird (Nora und Nora, 172, 173; Kaufman et al., 121). Bei den von Baumann et al. (20) beschriebenen 11 eigenen Fällen kamen jedoch weibliche Sexualhormone als Schwangerschaftsnachweis oder Ovulationshemmer in keinem Fall zur Anwendung.

3. Problematik

Das Fehlen der Nieren oder der Nierenfunktion infolge einer Aplasie oder totalen Dysplasie der Organe geht in der Regel mit einem Symptomenkomplex einher, der in der Literatur meist als "POTTER Syndrom", auch als "Renofaziale Dysplasie" oder "Renal-nonfunction syndrome" bezeichnet wurde.

Die Symptomatik dieses Syndroms ist vom klinischen Aspekt wie von den pathoanatomischen Befunden her gut erfasst.

Die Ätiologie der renalen Agenesie und totalen Dysplasie muß auch heute noch als ungeklärt gelten. Da für teratogene Ursachen kein definitiver Anhalt besteht (vgl. 2.5.1.), andererseits aber familiäre Häufung beobachtet werden konnte, muß am ehesten von einer genetischen Grundlage des Fehlbildungskomplexes ausgegangen werden (vgl. 2.5.2.). Auch hier sind allerdings keine allgemein gültig erscheinenden Fakten für einen alleinigen Vererbungsmodus zu erhalten, sodaß von einem genetisch heterogenen Krankheitsbild ausgegangen werden muß.

Differentialdiagnostisch ist zudem an andere Syndrome bekannter oder begründet vermuteter Ätiologie zu denken (vgl. 2.7.), in denen ebenfalls beisseitige Nierenagenesie oder funktionslose dysplastische Nieren im Vordergrund der Symptomatik angetroffen wurden.

In der vorliegenden Arbeit soll anhand der Analyse von eigenen Fällen und differentialdiagnostisch wichtigen Fakten aus der Literatur ein bestmöglicher Weg für das Vorgehen in der genetischen Beratung diskutiert werden.

4. Material und Methode

Das Material besteht aus 11 Fällen, die in den Jahren 1977-1985 in der Genetischen Beratungsstelle der Kinderpoliklinik der LMU-München Gegenstand der Konsultation waren. In allen Fällen stand das Fehlen funktionstüchtiger Nieren mit den entsprechenden klinischen Auswirkungen im Vordergrund der Symptomatik.

Die Fälle werden zunächst anhand der pathoanatomischen und klinischen Befunde, die tabellarisch aufgeführt werden, analysiert. Die Daten stammen hierbei aus den jeweiligen Akten der betroffenen Kinder, fehlende Angaben konnten nur zum Teil nachträglich eingeholt werden.

Dem schließen sich familienanamnestische Befunde und, soweit vorliegend, Untersuchungsergebnisse zum Nierenstatus von Eltern und Verwandten an. Hier konnte nur auf Angaben aus den jeweiligen Akten zurückgegriffen werden, der Versuch einer Motivation betroffener Familien zur Nachuntersuchung etwa des Nierenstatus mittels Ultraschall gelang leider nicht. In zwei Fällen waren keine familienanamnestischen Daten mehr eruierbar, wegen der interessanten pathologischen Befunde wurden diese Fälle dennoch ins Material aufgenommen.

5. Eigene Fälle - Ergebnis

5.1. Pathoanatomische und klinische Befunde

Bei den vorliegenden Fällen handelte es sich um 9 Knaben, 1 Mädchen und einen Fall von Pseudohernaphroditismus masculinus. Die klinischen und pathoanatomischen Befunde sind in Tab.16 zusammengestellt.

Tab.16: Klinische und symptomatologische Daten zu den eigenen Fällen

Fall Nr.	Geschlecht	Gewicht	Größe	Gestationsalter	Geburtsverlauf	Tod
1 (U/79)	männlich	2540g	46cm	37. Wo.	spontan Oligohydramnion	5,5 Std. Asphyxie
2 (H/82)	männlich	-/-	-/-	35. Wo.	Sectio wg. therapie- resisten- ter vor- zeitiger Wehen	kurz nach Geburt Asphyxie
3 (R/82)	männlich	1400g	42cm	33. Wo.	Interruptio durch Ein- leitung mit Prosta- glandin wegen V.a. Nierenagenesie im Ul- traschall. Oligohydramnion	
4 (K/84)	männlich	2310g	42cm	-/-	-/-	kurz nach Geburt Asphyxie
5 (B/81)	männlich	2910g	45cm	40. Wo.	Sectio Oligohy- dramnion	etwa 12 Std. Asphyxie
6 (F/81)	männlich	2130g	43cm	40. Wo.	spontan	4,5 Std. Asphyxie
7 (K/78)	männlich	-/-	46cm	-/-	Sectio wg. Uterus du- plex	45 Min.
8 (J/77)	Pseudo- hermaphro- ditismus masculinus	-/-	-/-	-/-	-/-	8 Min.
9 (Ch/63)	männlich	245g	22cm	22. Wo.	Interruptio durch Sectio wegen V.a. Nierendysplasie im Ultraschall.	
10 (K/83)	weiblich	2450g	44,5cm	37. Wo.	Sectio	
11 (J/85)	männlich	650g	28,5cm	24. Wo.	Interruptio wegen V.a. "Potternieren" im Ul- traschall Oligohydramnion	

Fortsetzung Tab.16

Fall Nr.	Nierenstatus	Harnwege	Genitaltrakt	Lunge
1	bilaterale Agenesie	- Ureteren Blasenhypoplasie	o.B.	hypoplastisch
2	bilaterale Agenesie	-/-	-/-	-/-
3	bilaterale Aplasie	- Ureteren Urethraatresie	- Scrotum	dystelektatisch
4	bilaterale Aplasie	- Ureteren	Kryptorchismus	hypoplastisch
5	bilaterale Aplasie	-/-	-/-	hypoplastisch, Pneumothorax
6	bilaterale Hypo-Dysplasie	+ Ureteren	Penishypoplasie Bauchhoden re. Hydrocele li. Scrotalfachdysplasie re.	hypoplastisch
7	bilaterale Hypo-Dysplasie	o.B.	o.B.	dystelektatisch
8	hochgrad. hypopl. cystische Hufeisenniere	-/-	Retentio und Ektopia testis Aplasie der Tuben Hypoplasie und Atresie des Uterus Dysgenitalismus mit Vagina duplex, Klitorishyperplasie	beidseits einlappig
9	cystisch-dysplastische Hufeisenniere	Blasenhypoplasie	o.B.	hypoplastisch
10	Agenesie re. Dysplasie li.	- Ureter re. + Ureter li. Harnblase und Urethra rudimentär	Uterus unicornis Aplasie des äußeren Genitale	rechte Lunge zweilappig hypoplastisch
11	bilaterale cystische Dysplasie (Potter Typ II)	-/-	o.B.	hypoplastisch

Fortsetzung Tab.16

Fall Nr.	Facies	Achsen skelett Extremitäten	Gastrointestinalum	Cardiovaskuläres System	Sonstiges
1	Potterfacies	-/-	o.B.	kein Vitium	-/-
2	Potterfacies	Fußdeformierungen bds.	-/-	kein Vitium	-/-
3	hypoplastische Ohrmuscheln	Spaltfuß li. (2 Zehen) Klumpfuß re.	Ösophagusatresie, tracheoösophageale Fistelung, Analatresie	Ventrikelseptumdefekt	-/-
4	Potterfacies	beidseits 4-Fingerfurche Syndaktylie 2-5 Zehe re. 2/3, 4/5 li. Dysplasie der Großzehe	part. Malrotation des Darms Sigma mobile	totaler unterbrochener Aortenbogen	Hydrocephalus (fraglich sekundär hypoxisch)
5	Potterfacies	Ellbogenkontraktur Fußfehlstellung	o.B.	kein Vitium	Milzhypertrophie
6	Potterfacies	Hände plump, 4-Fingerfurche	Atresie von Rectum und Anus	kein Vitium	-/-
7	-/-	o.B.	o.B.	kein Vitium	o.B.
8	Hypertelorismus	- 4. Strahl beider Hände Klumpfüße Fehlstellung u. Kontrakturen der Kniegelenke Skoliose Keilwirbel zwischen BWK 2/3 Synostosis der 2./3. Rippe li.	Coecum mobile	Ventrikelseptumdefekt 1 A. umbilicalis	Katarakt Mikrophthalmie Atrophie von Retina und Pigmentepithel
9	tiefsitzende Ohren Mikrognathie	-/-	Analatresie Rectum blind ins Becken endend	o.B.	-/-

Fortsetzung Tab.16

Fall Nr.	Facies	Achsen skelett Extremitäten	Gastroin- testinum	Cardiovaskula- res System	Sonstiges
10	Epikanthus Ohrmuschel- dysplasie Mikrognathie	dist. Ektro- melie der Arme Radiusaplasie dist. Ektro- melie li. Bein Fibulaaplasie - 3 lat. Ze- henstrahlen Calcaneusapla- sie re. - Fußwurzel- knochen Spaltwirbel Th8 Keilwirbel S1/S2 Darmbein- schaufelhy- poplasie li. Hexadaktylie aller vier Extremitäten Thorax- dysplasie	tracheoöso- phageale Fistelung Ösophagus- atresie Duodenal- stenose Atie-Peel- konfigurier- ter Duodenum persist. Kloake solitäre cholangio- läre Leber- cyste	kein Vitium - Nierenar- terie li. kein Vitium	-/- okzipitale Encephalo- cele Holoprosen- cephalie Aplasie der Bulbi ol- factorii
11	Mikroce- phalus Gnathoschi- sis "vogelkopf- ähnliche" Facies				

- = Fehlen; + = Vorhandensein; -/- = keine Angaben; o.B. = ohne Befund

In 8 Fällen lagen Angaben zum Gestationsalter der Kinder vor, nur 2 wurden zum Termin (40. Wo.) geboren (Fall Nr.5, 6), 3 zwischen der 35. und 37. Woche (1, 2, 10), die anderen 3 wegen des Nachweises der fehlenden Nierenfunktion und des Verdachts auf Nierenagenesie bzw. -dysplasie in der pränatalen Diagnostik mittels Ultraschall durch Interruptio in der 22. (9), 24. (11) bzw. 33. Woche (3) beendet. 2 Kinder lagen mit ihrem Geburtsgewicht entsprechend ihrem Gestationsalter unterhalb der 10. Perzentile (3, 5).

Zweimal war die Geburt spontan erfolgt (1, 6), einmal nach Einleitung mit Prostaglandin (3, Interruptio), 6 mal mußte eine Sectio durchgeführt werden (2, 5, 7, 9 = Interruptio, 10, 11). In 5 Fällen war ein Oligohydramnion berichtet (1, 3, 5, 9, 11).

Alle Kinder verstarben kurz nach Geburt, die längste Überlebenszeit betrug 12 Stunden (5). In 5 Fällen war Asphyxie als Todesursache genannt (1, 2, 4, 5, 6), ansonsten lagen keine Angaben vor. Nur bei einem Kind wurden die Chromosomen untersucht (11), das Karyogramm zeigte einen unauffälligen männlichen Chromosomensatz.

Im Mittelpunkt der pathoanatomischen Befunde stand die gravierende Fehlbildung der Nieren, 3 mal als Bestätigung einer pränatalen Verdachtsdiagnose (3, 9, 11). In 2 Fällen handelte es sich dabei um eine bilaterale Agenesie (1, 2), 3 mal um eine bilaterale Aplasie (3, 4, 5), einmal um eine unilaterale Agenesie mit Dysplasie der Gegenseite (9) und 5 mal um bilateral cystisch-dysplastisch veränderte, teils hypoplastische (6, 7, 8, 9, 8 und 9 auch Hufeisenniere), einmal stark vergrößerte (11) Nieren. Soweit befundet, fehlten bei Agenesie und Aplasie die Ureteren (1, 3, 4, 9 unilateral), 3 mal war die Harnblase hypoplastisch bzw. rudimentär beschrieben (1, 9, 10). Die Urethra war einmal atretisch (3), einmal

rudimentär (10).

Zum Genitaltrakt fanden sich 3 mal keine Angaben (2, 5, 11), 4 mal war er normal befundet (1, 7, 9, 11). Abnormalitäten bei den männlichen Fällen waren fehlendes (3) oder dysplastisches (6) Scrotum, Kryptorchismus (4, 6) sowie Penishypoplasie und Hydrocele (6), beim weiblichen Kind (10) zeigte sich ein Uterus unicornis und eine Aplasie des äußeren Genitale. Beim Fall mit Pseudohermaphroditismus masculinus (8) lag eine Retentio und Ectopia testis vor, beide Tuben waren aplastisch, der Uterus hypoplastisch und atretisch. Die Vagina duplex war nur durch eine papierdünne Membran vom Anus getrennt, die Klitoris hyperplastisch.

Nur in einem Fall lagen keine Angaben zum Zustand der Lungen vor (2). 7 mal wurde eine pulmonale Hypoplasie befundet (1, 4, 5, 6, 9, 10, 11), 2 mal wurde eine Dysstelektase beschrieben (3, 7). Einmal waren beide Lungen nur einlappig (8), einmal die linke Lunge nur zweilappig (10).

Das Gesicht war mit einer einzigen Ausnahme (7) immer beschrieben. 5 mal lag eine ausdrückliche Potterfacies vor (1, 2, 4, 5, 6), einmal Hypertelorismus (8), einmal Epikanthus mit Mikrognathie und Ohrmuscheldysplasie (10), einmal tiefsitzende Ohren und Mikrognathie (9) und einmal hypoplastische Ohrmuscheln (3). In einem Fall war eine Mikrocephalie mit Gnathoschisis bei "vogelkopfähnlicher Facies" beschrieben (11).

Zum Achsenskelett und den Extremitäten fanden sich in 2 Fällen keine Angaben (1, 9), einmal keine Auffälligkeiten (7). Im Vordergrund standen Deformierungen der Füße bis zum Klumpfuß (2, 3, 5, 8). An der unteren Extremität wurden ferner ein Spaltfuß (zwei Zehen, 3), Dysplasie der Großzehen (4), Syndaktylie (4), Fehlen von Zehenstrahlen und Fußwurzelknochen (10) und Hexadaktylie (11), außerdem Calcaneusaplasie und Fibulaaplasie (10) beob-

achtet. An der oberen Extremität fielen einmal plumpe Hände (6), 2 mal eine Vierfingerfurche (3, 6), das Fehlen des 4. Fingerstrahls (8) wie auch Hexadaktylie (11) sowie distale Ektromelie der Arme und Radiusaplasie (10) auf. In einem Fall zeigte die skoliotische Wirbelsäule Keilwirbel zwischen BWK 2/3, hier lag auch eine Synostose der 2. und 3. Rippe links vor (8), in einem anderen (10) war Th8 als Spaltwirbel fehlgebildet, zwischen S1/S2 ein Keilwirbel und die linke Darmbeinschaukel war hypoplastisch.

Der Gastrointestinaltrakt, einmal nicht befundet (2), war 3 mal unauffällig (1, 5, 7). Häufigste Fehlbildung war die Analatresie (3, 6, 9), einmal mit Atresie des Rektum (6), einmal mit Atresie des Ösophagus und Tracheo-ösophagealfistel (3), welche letztere Fehlbildung ein weiteres mal mit zusätzlicher Duodenalstenose bei Atle-Peel Konfiguration des Dünndarms und persistierender Kloake angetroffen wurde (10). Daneben fanden sich eine partielle Malrotation des Darms mit Sigma mobile (4) und ein Coecum mobile (8).

Die Befunde zum Herzen wiesen in der Mehrzahl der Fälle kein Vitium aus, zweimal war ein Ventrikelseptumdefekt beschrieben (3, 8). Am Gefäßsystem lag einmal ein total unterbrochener Aortenbogen vor (4), einmal fehlte bei einseitiger Agenesie der Niere die zugehörige Arteria renalis (10), einmal lag nur eine Arteria umbilicalis vor (8).

Als sonstige Fehlbildungen anderer Organe fanden sich in einem Fall (8) Fehlbildungen des Auges wie Mikrophthalmie, Katarakt und Atrophie von Retina und Pigmentepithel, sowie je einmal Milzhypertrophie (5), Hydrocephalus (4), okzipitale Encephalocele mit Holoprosencephalie und Aplasie der Bulbi olfactorii (11).

5.2. Daten zur Familie der betroffenen Kinder

Die familiären Daten der betroffenen Kinder sind in Tab.17 zusammengefasst:.

Tab.17: Familiäre Daten zu den eigenen Fällen

Fall Nr.	Mutter	Schwangerschaftsverlauf	Vater	konson- guinität	Geschwister	sonstige Verwandte
1	26 J Nieren- sono o.B.	o.B.	33 J gesund	nein	1,♂,gesund	Onkel mütterlicher- seits Nierendys- plasie re. (iv Py)
2	22 J Nieren- sono o.B.	bis 35. Wo. o.B., vorzeitige therapieres. Wehen	24 J Nieren- sono o.B.	nein	keine	Anamnese o.B.
3	31 J gesund	Sturz in 14. Woche, darauf Blutungen	31 J gesund	nein	1,♂,gesund	Anamnese o.B.
4	38 J gesund	o.B.	39 J gesund	nein	1,♂,gesund	Anamnese o.B.
5	27 J Nieren- sono o.B.	Blutungen auffällig wenig Fruchtw.	29 J Nieren- sono o.B.	nein	1,♀,gesund Nierensono o.B.	Anamnese o.B.
6	27 J gesund	HPL grenz- wertig ↓	28 J gesund	nein	2,♂,gesund	Anamnese o.B.

Fortsetzung Tab.17

Fall Nr.	Mutter	Schwangerschaftsverlauf	Vater	Konsanguinität	Geschwister	sonstige Verwandte
7	25 J Uterus duplex Scheiden-septum	-/-	24 J	nein	1, Totgeburt ohne Mißbildungen (Plazenta-insuffizienz)	Anamnese o.B.
8	23 J	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
9	21 J gesund	Übelkeit Allergie mit Atemnot Einnahme homöopath. Medikamente (s. Text)	23 J gesund	nein	keine	Anamnese o.B.
10	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
11	25 J	18/19 Wo. im US Oligohydramnion, Mikrocephalie	23 J	nein	1, ♀, gesund	Anamnese o.B.

Das mütterliche Alter betrug in unseren Fällen 21-38 Jahre, im Durchschnitt 26,4 Jahre.

Die Schwangerschaftsverläufe waren meist unauffällig, 2 mal wurden Blutungen berichtet (3, 5), einmal nach Sturz in der 14. Woche (3). Einmal war das HPL (humanes Plazentalaktogen) als Zeichen vermindeter plazentarer Funktion grenzwertig erniedrigt (6). In einem anderen Fall (9) schilderte die Mutter, daß sie während der Schwangerschaft an Übelkeit gelitten habe, zudem an

Allergie mit Atemnot. Daher habe sie um die 6. Woche verschiedene Pillen, insgesamt 40 gegen Allergie und 30 gegen Husten, eingenommen und 2 Spritzen (6. und 11. Woche) von ihrer Heilpraktikerin erhalten. Über die Substanz des Medikaments war nichts zu erfahren. Ansonsten fanden sich keine Hinweise auf eine Belastung der Mutter mit Medikamenten, Chemikalien, Strahlen oder Viren und eine dadurch mögliche teratogene Schädigung des Keims.

Das väterliche Alter belief sich von 23-39 Jahre, im Mittel betrug es 28,1 Jahre.

In keinem der Fälle lag eine Konsanguinität der Eltern vor. Alle Eltern waren "gesund", das heißt ohne klinische Zeichen einer Störung des uropoetischen Systems. 3 Mütter (1, 2 und 5) und 2 Väter (2 und 5) hatten auch nephrosonographisch normale Befunde. Eine Mutter zeigte als Fehlbildung des Genitales einen Uterus duplex und ein Scheidenseptum (7).

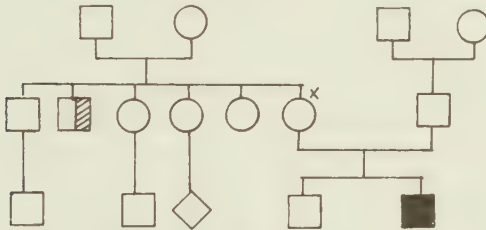
Die 11 Indexkinder hatten insgesamt 7 Geschwister, 5 männlichen und 2 weiblichen Geschlechts, die alle klinisch unauffällig, "gesund" waren. 5 der Geschwister waren älter als die Indexkinder, 2 nach diesen geboren (5 und 6). Bei beiden jüngeren Geschwistern waren pränatal gezielte Ultraschalluntersuchungen bezüglich funktionierender Nieren durchgeführt worden, die in beiden Fällen funktionsfähige Nieren nachwiesen (einmal in der 19. Woche, einmal in der 17./18. Woche, und da hier zwar Nieren erkennbar, aber keine Blasenfüllung, in der 21. Woche erneute Ultraschalluntersuchung und Nachweis der Blasenfüllung nach Lasix-Stimulation, 20mg Furosemid). Diese Kinder zeigten sich auch nach Geburt gesund.

Die anamnestische Erforschung des Stammbaums ergab väterlicherseits in keinem Fall einen Hinweis auf eine mögliche genetische Belastung, in der mütterlichen Linie fand sich

in einem Fall (1, s. Fig.11) eine Auffälligkeit: Als zufälliger Befund bei einer betrieblichen Routinenuntersuchung war hier bei einem Bruder der Mutter eine rechtsseitige, vermutlich angeborene Nierendysplasie (Schrumpfniere, mit kompensatorischer Hyperplasie der linken Niere) im i.v. Pyelogramm zutage getreten. Die Nieren der Mutter selbst waren sonographisch normal.

Fig.11: Stammbaum des Kindes Fall Nr.1

weiterer Stammbaum unauffällig



■ Nierenagenesie beidseits

▨ Nierendysplasie rechts (i.v. Py.)

x Nephrosonogramm ohne Befund

6. Diskussion

6.1. Korrelation der Befunde der eigenen Fälle zur Literatur

Die obligaten Kardinalsymptome (vgl. Tab.4 und 5) waren in unseren Fällen (9 Knaben, 1 Mädchen, 1 Pseudohermaphroditismus masculinus) in wechselnder Ausprägung und Kombination vertreten:

Bei allen Kindern lag eine renale Funktionslosigkeit aufgrund von Agenesie, Aplasie oder Dysplasie der Nieren vor, die vom Klinischen her in knapp der Hälfte der Fälle (5 von 11) in einem Fruchtwassermangel (Oligohydramnion) zum Ausdruck kam.

Sofern Angaben zur Facies vorlagen, waren in allen bis auf einen Fall (Nr. 11) zumindest teilweise Zeichen der Potterfacies wie tiefsitzende und/oder dysplastische Ohren oder Epikanthus, Hypertelorismus beschrieben, in knapp der Hälfte der Fälle (5 von 11) die typische Ausprägung angegeben. Bei Fall 11 war von einer "vogelkopfähnlichen Facies" die Sprache.

In etwas mehr als der Hälfte der Fälle (7 von 11) waren die Lungen hypoplastisch, nimmt man die als dystelektatisch beschriebenen Lungen hinzu, waren etwa 2/3 der Kinder (9 von 11) betroffen. Der Zustand der Lungen war es auch, der in der Mehrzahl der Fälle (5 von 8, ohne die 3 Interruptio-Fälle) den frühzeitigen Tod (<12 Stunden nach Geburt) durch Asphyxie herbeiführte.

Alle diese wichtigen Symptome des Potter Syndroms waren in nur 2 Fällen (1 und 5) vertreten, in 2 weiteren (4 und 6) fehlte eine Angabe zum Oligohydramnion. Die vorhandenen sekundären Merkmale des Pottergesichts und der pulmonalen Hypoplasie lassen jedoch einen Fruchtwassermangel auch in diesen beiden Fällen vermuten.

In Fall Nr. 2 waren zusätzlich keine Angaben zum Zustand

der Lungen zu finden, der rasche Tod durch Asphyxie läßt aber auch hier an eine Unreife der Lungen denken.

In jedem Fall war wenigstens ein obligatorisches non-renales Symptom zum Nierenbefund vorhanden.

Viele andere in der Literatur beschriebene fakultative Anomalien waren auch bei unseren Fällen zu finden:

Fehlbildungen und Deformierungen des Achsenskeletts und der Extremitäten, Anomalien vor allem des caudalen Abschnitts des Intestinaltrakts wie etwa die Atresie des Anus, Vitien des Herzens und Anomalien des Gefäßsystems, hier vor allem das Fehlen einer Nabelarterie (vgl. 5.1.).

Symptomatologisch lassen sich die vorgestellten Fälle sehr wohl in den Potterschen Symptomenkomplex im Sinne der Dysplasia renofacialis einordnen. Gleichwohl waren auch bei einigen Fällen Anomalien zu beobachten, denen möglicherweise differentialdiagnostische Bedeutung zu anderen Syndromen zukommen könnte (vgl. 6.2.).

Bezüglich der ätiologisch verwertbaren Daten fanden sich bei unseren Fällen wenig Anhaltspunkte, die eine präzise Aussage ermöglichen könnten.

Alle Fälle traten, wie die meisten in der Literatur beschriebenen, sporadisch auf, in einem Fall (Nr. 7) war eine auf das Indexkind folgende Totgeburt ohne Mißbildungen. Alle 7 Geschwister waren klinisch gesund.

Als Hinweis auf eine mögliche teratogene Keimschädigung könnte der Medikamentengebrauch der Mutter im Fall Nr. 9 gewertet werden, zumal die Einnahme zum Zeitpunkt der vulnerablen Phase in der Entwicklung der Niere (vgl. 2.5.), nämlich in der 6.-11. Woche, erfolgte. Wenngleich nähere Kenntnisse über die in homöopathischer Therapie verabreichte Substanz uns versagt blieben, erscheint ein kausaler Zusammenhang zwischen der möglichen Noxe und der cystisch-dysplastischen Hufeisenniere des Kindes eher unwahrscheinlich.

Ansonsten fanden sich keine Anhaltspunkte für eine mögliche teratogene Schädigung. In keinem Fall lag mütterlicher Diabetes mellitus vor. Dem Alter der Eltern kann in Übereinstimmung mit Angaben aus der Literatur keine Bedeutung beigemessen werden, auch blieben die in einem Fall bei den Eltern (Nr. 9) und in einem anderen (Nr. 11) beim betroffenen Kind durchgeführten Chromosomenuntersuchungen ohne Befund.

Bei den Eltern waren bezüglich des uropoetischen Systems keine klinischen Auffälligkeiten zu finden, auch die nephrosonographische Untersuchung bei einer Mutter (Nr. 1) bzw. bei beiden Eltern (Nr. 2 und 5) deckten keine Nierenanomalien auf. Ebenso war die anamnestiche Stammbaumanalyse bis auf einen Fall (Nr. 1) ohne Befund, sodaß aus diesen Fällen keine Möglichkeit einer autosomal dominanten Vererbung abgeleitet werden kann. Anders bei Fall Nr. 1, bei dem ein Onkel mütterlicherseits eine einseitige (wahrscheinlich kongenitale) dysplastische Nierenfehlbildung aufwies (vgl. Fig. 11): Hier könnte an ein autosomal vererbtes dominantes Gen mit variabler Penetranz (die Mutter war nephrosonographisch normal) und Expressivität gedacht werden. Eine nephrosonographische Untersuchung auch der anderen Geschwister dieser Mutter wäre in einem solchen Fall sicherlich angezeigt, da auch hier möglicherweise klinisch stumme Nierenfehlbildungen vorliegen könnten, die dann weitere Argumente für diesen Vererbungsmodus lieferten. Bei normalem Nierenbefund der Schwestern der Mutter wäre auch ein X-chromosomal rezessiver Erbgang (Mutter = Konduktorin) nicht auszuschließen. Für einen autosomal rezessiven Erbgang fand sich bei unseren Fällen kein Anhalt (keine Konsanguinität der Eltern, keine befallenen Geschwister), wobei dieser dadurch auch nicht ausgeschlossen werden kann (so waren z.B. alle Eltern der betroffenen Kinder gesund). Dasgleiche gilt für einen X-chromosomal rezessi-

ven (Ausnahme Fall Nr. 10, weibliches Kind, Vater gesund) und den multifaktoriellen Erbgang.

6.2. Differentialdiagnose

Die Forderung nach einer genauen Differentialdiagnose bei kongenitalen Fehlbildungssyndromen mit Pottersymptomatik gewinnt an Bedeutung, wenn man das sich daraus ergebende unterschiedliche, von etwa 3,5-4,4% (empirisches Risiko nach Carter et al., 44; Roodhooft et al., 208) bis zu 50% reichende genetische Risiko für die einzelnen Syndrome bedenkt.

Zunächst sollen nochmals die wichtigen Symptome der einzelnen bereits unter 2.7. behandelten Syndrome nebeneinander im Überblick aufgeführt werden (Tab.18).

Tab.18: Wichtige Symptome bei Syndromen mit bilateraler renaler Agenesie der funktionslosen dysplastischen Nieren (Potter Typ II)

	Potter Syndrom	SCR Syndrom	Kryptoanthalmus Syndrom	COFS Syndrom	winter syndrom	Neckel Syndrom	VATER Assoziation
Lungenfehlbildung							
Agenesie	x		+		x		
Dysplasie	x	+	-		x	+	
Facies							
hyperteilrissig	x						
Epikanthus	x					x	
Langenfalte	x					+	
flache Nase	x					o	
mikrognathie	x						
"pottergesicht"	x			x	x	x	
hoher Nasenrücken		o					
promin. Nasenwurzel				x			
langes Philtrum				x			
präaurikuläre Zin-				x			
gellungen		x					
Gesichtssymmetrie							
Branchie...							
Cervikalfisteln		x					
Gaumenspalte						x	
Ohren							
tiefansetzend	x				x		
dysplastisch	x			x	+		
hypoplastisch					+		
Stenose d. äußeren					+		
Gehörgangs					+		
Fehlbildung d.							
Mittelohrs					x		
Auge							
mikrophthalmie							
Katarakt	+					+	
Kryptochthalmus			x				
Blepharophimose							
Lunge							
pulmon. Hypoplasie	x	o					

Fortsetzung Tab.18

	Potter Syndrom	80R Syndrom	Kryptoththalmus Syndrom	COFS Syndrom	Winter Syndrom	Meckel Syndrom	VATER Assoziation
Gastrointestinaltrakt							
Oesophagusatresie							x
Tracheoösophagealfistel							
Skelett							
Wirbelsäulenfehlbildungen,							
v.a. Caudal	+						x
Beckenfehlbildungen	+						
Kyphoskoliose			o	x			
plumpe Hände	+	o		x			
Kamptodaktylie							
fehlende oder zusätzliche							
Finger							x
Syndaktylie			x				
Radiusaplasie							x
Klumpfüße	+	o					
fehlende oder zusätzliche							
Zehen							
vertikaler Talus, prom. Ferse				x			
Flexionskontrakturen	+			x			
Genitaltrakt							
Vaginallatesie			+		x		
Vaginalagenesie							
Uterusagenesie							
Uterushypoplasie							
ZNS							
Encephalocele						x	
Meningocele						x	
Anomalien d. Gehirns						x	

x = wichtiges Marker; + = gelegentlich; o = bei fehlender Nierenfunktion beschrieben

Aus obiger Tabelle geht hervor, daß es kein für das POTTER Syndrom allein typisches Stigma, das dieses gegenüber den anderen Syndromen mit Nierenagenesie oder funktionslosen dysplastischen Nieren auszeichnet, gibt. Alle wichtigen nonrenalen Symptome können bei fehlender Nierenfunktion auch in den anderen Syndromen angetroffen werden.

Differentialdiagnostische Bedeutung kommt zusätzlichen Merkmalen der anderen Syndrome zu, die infolge variabler Penetranz und Expressivität der einzelnen Symptome unterschiedlich deutlich ausgeprägt, eventuell auch nur bei einem Elternteil und/oder Geschwistern betroffener Kinder vorhanden sein können.

Die wichtigsten Auffälligkeiten in der Differentialdiagnose des Branchio-oto-renal (BOR) Syndroms gegenüber dem POTTER Syndrom sind die präaurikulären Eindellungen und die Branchialfisteln, die allerdings nicht in jedem Falle auch beim nierenlosen Kind angetroffen werden müssen, wie sich in der von Carmi et al. (43) beschriebenen Familie zeigte. Wegen des autosomal dominanten Erbgangs dieses Syndroms können diese Stigmata jedoch bei ansonsten gesunden Eltern und Geschwistern dieser Kinder vorliegen, die deswegen gewissenhaft hinsichtlich dieser Merkmale untersucht werden sollten. Zudem kommt den strukturellen Defekten des äußeren, mittleren und inneren Ohrs eine gewisse Bedeutung zu, die sich bei den Eltern und Geschwistern in einem Hördefizit zeigen können, bei den betroffenen Kindern selbst pathoanatomisch befundet werden müssen.

Hervorstechende Merkmale des Kryptophthalmus Syndroms stellen die Fehlbildung des Auges, der Kryptophthalmus, die Asymmetrie des Gesichts und die Syndaktylie der oberen wie der unteren Extremität dar. Wie die von Burn et al. (36) beschriebene Familie zeigt, kann auch

hier eine breite Variabilität in der Expression der einzelnen Symptome selbst innerhalb einer Familie beobachtet werden, sodaß wegen des autosomal rezessiven Erbgangs dieses Syndroms vor allem bei Geschwistern von Kindern mit Pottersymptomatik nach derartigen Fehlbildungen zu fahnden ist.

Für die Differentialdiagnose des Cerebro-oculofacio-skeletalen (COFS) Syndroms ist bereits die Facies von Bedeutung: Im Gegensatz zur flachen, papageienschnabelförmigen Nase des Pottergesichts ist hier eine prominente Nasenwurzel mit hohem Nasenrücken auffällig, zum anderen der schmale Lidspalt, die Blepharophimose, mit häufig zu kleinem Augapfel, einer Mikrophthalmie. Weitere wichtige Symptome sind die Kamptodaktylie, die bisher regelmäßig angetroffen wurde, die Kyphoskoliose der Wirbelsäule und eine Prominenz der Ferse. Über eventuell mildere Ausdrucksformen des Syndroms bei Geschwistern betroffener Kinder ist in der Literatur nichts berichtet.

Die wichtigen differentialdiagnostischen Marker beim Winter Syndrom sind zum einen die Fehlbildung des Mittelohrs, bei Kindern mit Pottersymptomatik pathoanatomisch zu befunden, bei Überlebenden Geschwistern mit milderer Ausdrucksform dieses Krankheitsbildes auch im Hörtest, durch Diagnose einer Leitungsschwerhörigkeit, erfaßbar. Zudem kann auch eine Stenose des äußeren Gehörgangs vorliegen. Die andere charakteristische Fehlbildung ist die Atresie der Vagina bei zusätzlichen Anomalien des inneren Genitales unterschiedlicher Ausprägung, wie sie auch beim POTTER Syndrom gefunden werden können. Bisher wurde das Winter Syndrom nur an weiblichen Kindern beobachtet.

Das Meckel Syndrom sticht durch in der Regel große, das Abdomen aufwölbende cystische Nieren hervor, die in Verbindung mit okzipitaler Encephalocoele und Hexadaktylie das charakteristische Krankheitsbild darstellen. Gleich-

zeitige cystische Veränderungen an anderen inneren Organen wie Leber und Pankreas sind ebenfalls wichtige differentialdiagnostische Hinweise. Wegen der breiten Variabilität in der Ausprägung dieser Mißbildungen ist auch genau auf mildere Ausdrucksformen zu achten.

Das charakteristische der VATER Assoziation besteht nicht in einzelnen Fehlbildungen, die differentialdiagnostisch gewertet werden könnten, sondern im kombinierten Auftreten von für diesen Komplex typischen Symptomen. Differentialdiagnostisch wichtig sind hierbei vor allem bei Pottersymptomatik mit Analatresie zusätzlich vorhandene tracheoösophageale Fistelung bei Ösophagusatresie und Dysplasie des radialen Extremitätenstrahls. Derartige Befunde sollten an die Möglichkeit des Vorliegens einer VATER Assoziation denken lassen.

Fig.12: Differentialdiagnose bei kongenitalen Fehlbildungssyndromen mit Nierenagenesie bzw. funktionsuntüchtigen dysplastischen Nieren

fatale
Nierenfehlbildung mit

Pottergesicht
Lungenhypoplasie
Fehlbildung des inneren
Genitales
Zeichen der caudalen
Regression

u.a.

Potter Syndrom

+ präaurikuläre
Eindellungen
Branchialfisteln
Defekte des äußeren,
mittleren, inneren
Ohrs

(eventuell auch nur bei
Eltern und/oder Ge-
schwistern)

BOR Syndrom

oder + Kryptophthalmus
Gesichtsasymmetrie
Syndaktylie

(eventuell z.T. auch
bei Geschwistern,
Eltern gesund)

Kryptophthal-
mus Syndrom

Fortsetzung Fig.12

oder +	prominente Nasenwurzel hoher Nasenrücken Blepharophimose Mikrophthalmie Kamptodaktylie Kyphoskoliose prominente Ferse (Eltern gesund)	<u>COFS Syndrom</u>
oder +	Fehlbildung des Mittelohrs Vaginalatresie (Eltern gesund, bei Geschwistern eventuell Leitungsschwerhörigkeit Vaginalatresie mildere Nieren- fehlbildungen)	<u>Winter Syndrom</u>
oder +	okzipitale Ence- phalozele. Hexadaktylie bei hyperplastischen cystischen Nieren und cystisch veränderter Leber od. Bauchspei- cheldrüse	<u>Meckel Syndrom</u>
oder +	Tracheoösopha- gealfistel Ösophagusatresie Dysplasie des radialen Extremitätenstrahls	<u>VATER - Assoziation</u>

Bei Durchsicht der eigenen Fälle hinsichtlich differen-
tialdiagnostischer Marker fallen 3 Kinder auf:

Fall Nr. 10: Bei diesem Mädchen mit Agenesie der rechten
und Dysplasie der linken Niere, rudimentärer Harnblase
und Urethra, angedeuteter Potterfacies (Epikanthus, Mikro-
gnathie, Ohrmuscheldysplasie) und hypoplastischen Lungen
bestand neben Fehlbildungen des Dünndarms und persis-
tierender Kloake eine Atresie des Ösophagus mit tracheo-
ösophagealer Fistelung. Am Achsenskelett lagen Spalt-
wirbel (TH8) und Keilwirbel (S1/S2) sowie eine linkseitige
Darmbeinschaukelhypoplasie vor, wichtige Fehlbildungen
der Extremitäten waren eine Aplasie des Radius beider Arme
und der Fibula des linken Beins (vgl. Tab.16). Diese

zusätzlichen Mißbildungen sollten in diesem Falle an das Vorliegen einer VATER Assoziation denken lassen, bei der keine genetische Belastung angenommen wird (vgl. 2.7.6.2.). Für eine teratogene Schädigung der Frucht während der ersten Schwangerschaftswochen lagen hier keine Hinweise vor.

In einem weiteren Fall (Nr. 3) fanden sich bei bilateraler Aplasie der Nieren mit fehlenden Ureteren, Urethraatresie, fehlendem Scrotum, hypoplastischen Ohrmuscheln und dystelektatischen Lungen ebenfalls eine Atresie des Ösophagus mit Tracheoösophagealfistel, zudem Analatresie, Herzvitium (Ventrikelseptumdefekt) und Spaltfuß links (2 Zehen, vgl. Tab.16). Auch in diesem Fall muß eine VATER Assoziation differentialdiagnostisch erwogen werden. Der Schwangerschaftsverlauf war auch hier zum kritischen Zeitpunkt (vor 35. Tag, vgl. 2.7.6.2.) ohne Auffälligkeit.

Beim dritten Kind handelt es sich um Fall Nr. 11: Der wegen Verdacht auf POTTER Syndrom in der pränatalen Ultraschalldiagnostik durch Interruptio in der 24. Woche ausgeleitete Knabe zeigte bei der autoptischen Untersuchung hyperplastische cystisch-dysplastische (Potter Typ II) Nieren, Mikrocephalie mit "vogelkopfähnlicher Facies", pulmonale Hypoplasie und zudem eine okzipitale Encephalocele, Holoprosencephalie, Hexadaktylie aller vier Extremitäten sowie eine cystisch veränderte Leber (vgl. Tab.16).

Dieser Fall weist die typische Trias für das Meckel Syndrom auf (vgl. 2.7.5.1.). In der genetischen Beratung muß deshalb von einem 25%-igen Wiederholungsrisiko ausgegangen werden.

6.3. Genetische Beratung

Wenngleich zweifelsohne die Mehrzahl der Fälle sporadisch erscheint, -die Anzahl dieser Fälle könnte heute möglicherweise durch gewissenhafte Untersuchung des familiären Umfelds der betroffenen Kinder gesenkt werden-, sind andererseits doch auch Familien beschrieben, bei denen das

Vorliegen teils schwerer renaler Fehlbildungen in verschiedenen Generationen einen autosomal dominanten (vgl. 2.6. 2.4.1. und eigenen Fall Nr. 1), die Beteiligung mehrerer Geschwister bei Gesundheit, womöglich auch Blutsverwandtschaft der Eltern einen autosomal rezessiven (vgl. 2.6. 2.4.2.) oder das Auftreten unter Schwester- Söhnen einen X-chromosomal gebundenen rezessiven Erbgang (vgl. 2.6. 2.4.3.) nahelegen. Wichtig hierbei ist die Erkenntnis, daß es offensichtlich Fälle genetischer Verwandtschaft zwischen bilateraler und unilateraler renaler Agenesie wie auch Aplasie oder totaler Dysplasie gibt, daß also diese Polymorphie der renalen Mißbildungen Ausdruck einer unterschiedlichen Expressivität einunddesselben genetischen Defekts sein können. Da ja bei einseitigem Befall der Nieren die betroffenen Individuen meist klinisch unauffällig sind, ist es nötig, solche als *Formes frustes* aufzufassende Befunde im screening zu eruieren, um ein möglicherweise familiär gehäuftes Auftreten solcher Nierenfehlbildungen mit hohem genetischen Risiko für weitere Nachkommen zu erfassen (vgl. 2.6.2.4.1.). Zudem ist differentialdiagnostisch an Syndrome anderer Ätiologie zu denken (vgl. 6.2.).

Für die genetische Beratung erscheint nun folgendes Vorgehen empfehlenswert:

1. An erster Stelle steht die Forderung nach einer genauen pathologischen Befundung des betroffenen Kindes als Voraussetzung für eine möglichst präzise Diagnose.

Zu beachten sind

- | | |
|----------------|---|
| - Nierenstatus | Agenesie
Aplasie
Dysplasie (Potter Typ II)
gemischte Fehlbildungen |
| mit | Ureteren, Blase, Urethra |

- Begleitfehlbildungen

an	Kopf	Potterfacies (vgl. 2.2.2.1.) COFS-Facies (vgl. 2.7.3.1.) Augen Kryptophthalmus Mikrophthalmie Ohren Gehörgangsatresie Fehlbildungen des Mittelohrs präaurikuläre Eindellungen okzipitale Encephalocele
	Hals	Branchialfisteln
	Lunge	Hypoplasie
	Extremitäten	breite plumpe Hände Klumpfüße Finger-/Lehenzahl Radiusdysplasie Syndaktylie Kamptodaktylie prominente Ferse
	Achsenskelett	Wirbelfehlbildungen Beckenmißbildungen
	Gastrointes- tinaltrakt	Atresie von Anus/Rectum Ösophagus Tracheoösophagealfistel
	Genitale	inneres und äußeres (♂, ♀) Vaginalatesie
	ZNS	Gehirnstatus Encephalocele Meningocele

Bereits hier setzen die differentialdiagnostischen Erwägungen an (vgl. 6.2.).

2. Wegen einer eventuellen Anomalie des Karyotyps (vgl. 2. 6.2.1.) empfiehlt es sich, die Chromosomen des betroffenen Kindes zu untersuchen. Bei positivem Befund ist auch eine Chromosomenuntersuchung bei den Eltern angezeigt, da bei Vorliegen eines Mosaiks oder einer balancierten Aberration bei einem Elternteil ein erhöhtes Wiederholungsrisiko angenommen werden muß.

3. Wie bei jeder genetischen Beratung ist eine genaue

Familienanamnese mit der Erstellung eines ausführlichen Stammbaums vonnöten.

Zu berücksichtigen sind vor allem eine Konsanguinität der Eltern (? autosomal rezessiver Erbgang), sowie Nierenfehlbildungen bzw. -Krankheiten bei Geschwistern und/oder in anderen Generationen. Desweiteren sind nach Schwerhörigkeit (DD: BOR Syndrom, Winter Syndrom) und anderen, möglicherweise bereits operativ korrigierten Fehlbildungen etwa des Genitales oder des Intestinaltrakts (DD: Winter Syndrom, VATER Assoziation) zu forschen.

4. Unverzichtbar ist ein screening mit Hilfe des nicht-invasiven Nephrosonogramms, um klinisch stumme Fehlbildungen zu erfassen. Dieses sollte wenigstens bei den Eltern und Geschwistern betroffener Kinder durchgeführt werden, wennmöglich auch bei den Großeltern und den Geschwistern der Eltern, da bei unvollständiger Penetranz eines autosomal dominanten Gens die Eltern vom Phänotyp her übersprungen werden können (vgl. Fig.7, Stammbaum von Kohn et al., 129, und Fig.11, eigener Fall 1). So sollten vor allem bei Geschwisterhäufung die weiteren Verwandten mituntersucht werden, um einen möglichen autosomal dominanten Erbgang vor dem rezessiven zu erkennen.
5. In jedem Fall, auch wenn sich kein Anhalt für ein erhöhtes Risiko aufgrund eines vermuteten monogenen Erbgangs ergeben sollte und somit mit einem empirischen Risiko zwischen 3.5% und 4,4% (Carter et al., 44; Roodhooft et al., 208) für die Erkrankung weiterer Kinder zu rechnen ist, müssen die betroffenen Eltern ausführlich über die guten Möglichkeiten der pränatalen Diagnostik (vgl. 2.4.) bei späteren Schwanger-

schaften informiert werden, um ihnen die Entscheidung, ein weiteres Kind zu planen oder zu akzeptieren, zu erleichtern. Für diesen Fall ist ihnen die Unterstützung bei der Vermittlung eines im Ultraschall erfahrenen Gynäkologen zuzusichern.

7. Zusammenfassung

Das Fehlen funktionstüchtiger Nieren in Form von Agenesie, Aplasie oder totaler Dysplasie der Organe (auch Mischformen) mit den typischen nonrenalen Merkmalen wie Pottergesicht, Lungenhypoplasie, Deformierung oder Fehlbildung der Extremitäten, auch Fehlbildungen der caudalen Körperregion wie Analatresie, sowie den klinischen Befunden eines An- oder Oligohydramnion mit Tod kurz nach Geburt (meist 12 Stunden) durch Asphyxie, wird in der Literatur gewöhnlich als "Potter Syndrom" oder "Dysplasia renofacialis" beschrieben.

Diese Diagnose reicht für die genetische Beratung derartiger Fälle nicht aus.

Anhand der Analyse von elf eigenen Fällen konnte die in der Literatur diskutierte ätiologische Heterogenität des Syndroms demonstriert werden.

In Übereinstimmung mit der Literatur fanden sich:

- kein sicherer Hinweis auf eine teratogene Schädigung als Ursache der Fehlbildung
- Überwiegend sporadisches Auftreten (alle Fälle)
- Vorkommen familiärer Häufung (ein Fall mit Verdacht auf das Vorliegen eines autosomal dominant oder X-chromosomal rezessiv vererbten Gens)

Das Wiederholungsrisiko kann demnach von empirisch etwa 3,5% bis 4,4% bis zu 50% betragen. Diese Fälle mit erhöhtem Risiko zu eruieren, ist nach klinisch stummen Nierenfehlbildungen, die Ausdruck einer variablen Expressivität des verursachenden Gens anzusehen sind, mittels Nephrosonographie bei nahen Verwandten der betroffenen Kinder zu fahnden.

Die Erarbeitung differentialdiagnostischer Marker zu anderen bekannten Syndromen, bei denen ebenfalls fehlende oder funktionslose Nieren mit Pottersymptomatik beschrieben sind, erlaubte die Zuordnung zweier Fälle zur VATER Assoziation, eines weiteren zum Meckel Syndrom.

Unter Berücksichtigung der ätiologischen und differentialdiagnostischen Tatbestände wird ein Weg für das Vorgehen in der genetischen Beratung empfohlen, wobei auch auf die guten Möglichkeiten der pränatalen Diagnose beim Fehlen funktionstüchtiger Nieren hinzuweisen ist.

8. Literaturverzeichnis

- 1 Adamson, A.R., B. Benster: Renal agenesis, oligo-hydramnios and diabetes mellitus.
Postgrad. Med. J. 45, 189-191 (1969)
- 2 Allen, G., N.P. Orchard: Renal agenesis.
J. Obstetr. Gynec. Br. Commonw. 59,
810-813 (1952)
- 3 Amolsch, A.L.: Bilateral metanephric agenesis.
J. Urol. (Baltimore) 38, 360-370 (1937)
- 4 Antoci, B., E. Bronzini: Sull'agenesia renale bilaterale.
Folia Hered. Path. 11, 1-25 (1961)
- 5 Apold J., E. Dahl, D. Aarskog: The VATER association: malformations of the male external genitalia.
Acta Paediatr. Scand. 65, 150-152 (1976)
- 6 Arends, N.W.: Bilateral renal agenesis in siblings.
J. Am. Osteopath. Ass. 56, 681-684 (1957)
- 7 Ashley, D.J.B., F.K. Mostofi: Renal agenesis and dysgenesis.
J. Urol. 83, 211-230 (1960)
- 8 Azevedo, E.S., J. Biondi, L.M. Ramalho: Case report: Cryptophthalmus in two families from Bahia, Brazil.
J. Med. Genet. 10, 389-392 (1973)
- 9 Azimi, F., M.B. Kodroff: Congenital renal dysplasia: Osathanondh-Potter-Type II polycystic kidneys.
J. Urol. 7, 550-555 (1976)
- 10 Baden, M., A. Ortiz, R.E. Goyette, D.R. Kirks: Hypoplastic pelvis in association with multiple anomalies.
Pediatrics 53, 270-273 (1974)

- 11 Bain, A.D., M.M. Beath, W.F. Flint: Sirenomelia and monomelia with renal agenesis and amnion nodosum.
Arch. Dis. Child 35, 250-253 (1960)
- 12 Bain, A.D., J.S. Scott: Renal agenesis and severe urinary tract dysplasia. A review of 50 cases with particular reference to the associated anomalies.
Br. Med. J. 1, 841-846 (1960)
- 13 Bain, A.D., J.S. Scott: Diagnosis of renal agenesis.
Br. Med. J. 4, 361 (1972)
- 14 Bain, A.D., I.I. Smith, I.K. Gould: Newborn after prolonged leakage of liquor amnii.
Br. Med. J. 2, 598-599 (1964)
- 15 Balfour, R.P., K.M. Laurence: Raised serum AFP levels and fetal renal agenesis
Lancet 1, 317, (1980)
- 16 Baron, C., K. Covington: Bilateral renal agnesis of the kidneys in two consecutive infants.
Am. J. Obstet. Gynecol. 67, 667-670 (1954)
- 17 Barry, J.E., A.W. Auldist: The VATER association, one end of a spectrum of anomalies.
Am. J. Dis. Child. 128, 769-771 (1974)
- 18 Barry, D.R., W.R. Shrotland-Webb: A case of the Cryptophthalmus Syndrome.
Ophthalmologica 180, 234-240 (1980)
- 19 Bates, G.S.: Bilateral renal agenesis in the fetus, associated with oligohydramnios.
Am. J. Obstet. Gynecol. 25, 41-50 (1933)
- 20 Baumann, W., I. Greinacher, I. Emmrich, P. u. J. Spranger: VATER- oder VATERL-Syndrom.
Klin. Pädiatr. 188, 328-337 (1976)

- 21 Bearn, J.G.: The association of sirenomelia with Potter's syndrome.
Arch. Dis. Child. 35, 254-258 (1960)
- 22 Beischer, N.A., G.J. Ratten, D.W. Fortune, J. Macafee: Obstetric complications when the fetus has Potter's syndrome. II. Fetoplacental functions.
Am. J. Obstet. Gynecol. 116(1, 62-65 (1973)
- 23 Bell, E.T.: Renal diseases.
2 Ed., Lea & Febinger, Philadelphia, (1950)
- 24 Bernstein, J.: Developmental abnormalities of the renal parenchyma: Renal hypoplasia and dysplasia in: Sommers S.C. (Hrsg.): Pathology Annual.
N.Y., Appleton-Century-Crofts (1968)
- 25 Bergsma, D.: Birth defects. Atlas and compendium.
National Foundation, USA (1973)
- 26 Bieber, F.R., D.V. Page, L.B. Holmes: Variation in expression of the Cryptophthalmia syndrome.
Am. J. Hum. Genet. 34, 81A (1982)
- 27 Biedner, B.: Potters-syndrome with ocular anomalies.
J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus 17 (3, 172-185 (1980)
- 28 Black, D., N.F. Jones: Renal disease.
Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinbourg, Malbourne (1979)
- 29 Blair, J.D.: Trisomy C and cystic dysplasia of kidneys, liver and pancreas.
Birth Defects 12, 139-149 (1976)
- 30 Boyden, E.A.: Experimental obstruction of the mesonephric ducts.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 24, 572-576 (1927)

- 31 Boyden, E.A.: The structure of compressed lungs in congenital diaphragmatic hernia.
Am. J. Anat. 134, 497-507 (1972)
- 32 Braun, O., H. Gross: Zur Kenntnis der eigenartigen mit Nierenfehlbildungen kombinierten Gesichtsveränderungen (Dysplasia renofacialis).
Virchows Arch. Path. Anat. 329, 433-452 (1956)
- 33 Brownstein, S., T.H. Kirkham, D.K. Kalousek: Bilateral renal agenesis with multiple congenital ocular anomalies.
Am. J. Ophthalm. 82, III, 770-774 (1976)
- 34 Buchta, R.M., C. Visekul, E.F. Gilbert, G.E. Sarto, J.M. Opitz: Familial bilateral renal agenesis and hereditary renal adysplasia.
Z. Kinderheilkd. 115, 111-129 (1973)
- 35 Burk, D., A.R. Beaudrin: Arsenate-induced renal agenesis in rats.
Teratology 16, 247-259 (1978)
- 36 Burn, J., R.P. Marwood: Fraser syndrome presenting as bilateral renal agenesis in three sibs.
J. Med. Genet. 19, 360-361 (1982)
- 37 Cain D.R., D. Griggs, D.A. Lakey, M.B. Kagen: Familial renal agenesis and total dysplasia.
Am. J. Dis. Child. 128, 377-380 (1974)
- 38 Campbell, M.F.: Urology
Philadelphia (1954)
- 39 Campbell, M.: Clinical pediatric urology.
Philadelphia (1951)
Zit. b. Davidson u. Ross (53)

- 40 Campbell, S.: The antenatal detection of fetal abnormality by ultrasonographic diagnosis.
in: Motulski, A.G., W. Lenz: Birth Defects.
Amsterdam: Excerpta Medica, 240-247 (1974)
- 41 Campbell, S., J.W. Wladimiroff, C.J. Dwhurst: The antenatal measurement of fetal urine production.
J. Obstet. Gynec. Br. Commonw., 680-686 (1973)
- 42 Carpentier, P.J., E.L. Potter: Nuclear sex and genital malformation in 48 cases of renal agenesis, with especial reference to unspecific pseudohermaphroditism.
Am. J. Obstet. Gynecol. 78, 235-258 (1959)
- 43 Carmi, R., M. Binshtock, D. Abeliovich, J. Bar-Ziv: The branchio-oto-renal (BOR) syndrome: report of bilateral renal agenesis in three sibs.
Am. J. Med. Genet. 14, 625-627 (1983)
- 44 Carter, C.O., K. Evans, G. Pescia: A family study of renal agenesis.
J. Med. Genet. 16, 176-187 (1979)
- 45 Charamis, J., J. Scouras: Renofacial dysplasia (Potters disease)
Adv. Ophthal. 36, 138-142 (1978)
- 46 Codere, F., S. Brownstein, M.F. Chen: Cryptophthalmus syndrome with bilateral renal agenesis.
Am. J. Ophthalmol. 91 (1, 737-742 (1981)
- 47 Coen, E.: Decrizione anatomia di un feto senza reni senza utero con altre anomalie
Annali universali di Medicina et Chirurgia, Milano, (1884)

- 48 Corcoran, R., G.D. Entwistle: VACTERL congenital malformations and the male fetus.
Lancet 2, 981-982 (1975)
- 49 Côté, G.B., K. Tsani, S. Papadakou-Lagoyanni, S. Petmezaki: Oligohydramnios syndrome and XYY karyotype.
Ann. Genet. (Paris) 21, 226-228 (1978)
- 50 Côté, G.B.: Potters syndrome and chromosomal anomalies.
Hum. Genet. 58, 220 (1981)
- 51 Currarino, G.: Association of congenitally small pelvic outlet with hypoplasia of bladder and urethra, and absent kidneys.
Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 109, 399-402 (1970)
- 52 Daiker, B., P. Gysin: Augenbefunde bei der renofazialen Dysplasie (Potter Syndrom).
Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 173, 334-341 (1979)
- 53 Davidson, W.M., G.J.M. Ross: Bilateral absence of the kidneys and related congenital anomalies.
J. Path. Bact. 68, 459-474 (1954)
- 54 De, N.C., J.R. Harper: Renal agenesis and pulmonary hypoplasia.
Br. Med. J. 3, 696-697 (1972)
- 55 Degenhardt, K.H., J. Kladetzky: Wirbelsäulenmißbildungen und Chordaanlage.
Z. menschl. Vererb. Konstit. Leh. 33, 151-192 (1955)
- 56 Dellenbach, P., J.Y. Gillet, P. Müller: Le syndrome anatomoclinique de l'agénésie rénale bilatérale.
Sem. Hop. Paris 43, 926-939 (1967)

- 57 De Myer, W., J. Baird: Mortality and skeletal malformations from amniocentesis and holiohydramnios in rats, cleft palate, clubfoot, makrostomia, adactyly.
Teratology 2, 33-37 (1969)
- 58 Di Battista, C.N. Gustaferro, P. Marcelli, P. Di Saverio: La sindroma di Potter. Descrizione di un caso clinico.
Minerva Pediatr. 33 (12, 583-586 (1981)
- 59 Driscoll, S.G., K. Benirschke, G.W. Curtis: Neonatal deaths among infants of diabetic mothers.
Am. J. Dis. Child. 100, 818-835 (1960)
- 60 Duhamel, B.: From the mermaid to anal imperforation. The syndrome of caudal regression.
Arch. Dis. Child. 36, 152-155 (1961)
- 61 Duncan, P.A., L.R. Shapiro, J.J. Stangel, R.M. Klein, J.C. Addonizio: The MURCS association: Müllerian duct aplasia, renal aplasia, and cervicothoracic somite dysplasia.
J. Pediatr. 95, 399-402 (1979)
- 62 Eder, M., P. Gedigk: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie.
Springer Verlag, Berlin (1984)
- 63 Egli, F., G. Stalder: Malformations of kidney and urinary tract in common chromosomal aberrations.
Humangenetik 18, 16-32 (1973)
- 64 Emberger J.M., D. Pinceman, J. Taib, J. Caderas de Kerlan: Etude anatomique d'une observation de cryptophthalmie familiale.
J. Génét. Hum. 24 (Suppl.), 23-29 (1976)

- 65 Emmrich, P.: Dysplasia renofacialis.
Z. Urol. 57, 175-178 (1964)
- 66 Fantel, A.G., T.H. Shepard: Potter syndrome:
Nonrenal features induced by oligoamnios.
Am. J. Dis. Child. 129, 1346-1347 (1976)
- 67 Ferm, V.H., A. Saxon: Amniotic fluid volume in
experimentally induced renal agenesis
and anencephaly.
Experimentia 27, 1066-1068 (1971)
- 68 Ferm, V.H., A. Saxon, B.W. Smith: The teratogenic
profile of sodium arsenate in the golden
hamster.
Arch. Environ. Health 22, 557-560 (1971)
- 69 Ferrandez, A., W. Schmid: Potter Syndrom mit chro-
mosomaler Aberration beim Patient und
Mosaik beim Vater.
Helv. Paediatr. Acta 26, 210-214 (1972)
- 70 Fischer, C.C., P.S. Warren: Early diagnosis of
Meckels syndrome.
Aust. Nz. J. Obstet. Gynecol. 20,
53-54 (1980)
- 71 Fitch, N., R.C. Lachance: The pathogenesis of Potters
syndrome of renal agensesis.
Can. Med. Ass. J. 107, 653-656 (1972)
- 72 Fitch, N., H. Srolovitz: Severe renal dysgenesis
produced by a dominant gene.
Am. J. Dis. Child. 130, 1356-1357 (1972)
- 73 Fitch, N.: Heterogeneity of bilateral renal agenesis.
Can. Med. Ass. J. 116, 381-382 (1977)

- 74 Fraga, J.R., A.M. Mirza, T.E. Reichelderfer:
Association of pulmonary hypoplasia,
renal anomalies, and Potters-facies.
Clin. Pediatr. (Phila) 12 (3, 150-153
(1973)
- 75 Francois, J., A. Marchildon: Faciès de Potter et
agénésie rénale.
Ann. oculist 123, 347-354 (1964)
- 76 Francois, J.: Syndrome malformatif avec cryptoph-
thalmie. (Note préliminaire)
Ophthalmologica 150, 215-218 (1965)
- 77 Francois, J.: Syndrome malformatif avec cryptoph-
thalmos.
Acta Genet. Med. Gemellol. 18, 18-50 (1969)
- 78 Fraser, C.R.: Our genetic "load". A review of some
aspects of genetical variations.
Ann. Hum. Genet. 25, 387-415 (1962)
- 79 Fraser, F.C., D. Ling, D. Clogg, B. Norgrady:
Genetic aspects of BOR syndrome -branchial
fistulae, ear pits, hearing loss, and renal
anomalies.
Am. J. Med. Genet. 2, 241-251 (1978)
- 80 Fraser, F.C., J.R. Sproute, F. Halal: Frequency of
the branchio-oto-renal syndrome in children
with profound hearing loss.
Am. J. Med. Genet. 7, 341-349 (1980)
- 81 Freling, E.N., C.Y. Kawada, G. Blake: Elevated
maternal serum AFP associated with Potters
syndrome.
Am. J. Obstet. Gynecol. 146, 218-219 (1983)

- 82 Fritsche, F.: Über eine sirenoide Mißbildung mit Hinweis auf Anomalien der Gesichtsbildung. Zbl. Allg. Path. path. Anat. 94, 170-177 (1955)
- 83 Frumkin, J., R. Marz: Bilateral renal agenesis. J. Urol. 71, 268-173 (1954)
- 84 Fuhrmann, W.: A new polydactyly (imperforate-anus/vertebral-anomalies syndrome?). Lancet 2, 918-919 (1968)
- 85 Fuhrmann-Rieger, A., M. Bauer, F. Pascu: 3 Fälle von Kryptophthalmus Syndrom (Fraser oder Francois III Syndrom) in 2 Familien. 2. Tagung d. Arbeitsgem. klin. Genet. d. Ges. f. Anthropol. u. Hum. Genetik 1./2. 11. 1980, Gießen
- 86 Gärtner, H., K. Rosanelli, H. Becker: Beitrag zum Problem der renofazialen Dysplasie (Potter Syndrom). Beziehung zwischen dem typischen Bild und der Sirenomelie. Paediatr. Paediol. 9, 209-216 (1974)
- 87 Gale, T.F., W.M. Layton: Cadmiuminduced embryotoxic effects in inbred hamster strains. Teratology 19/27A (1979)
- 88 Garrett, W.J., G. Gunwald, D.E. Robinson: Prenatal diagnosis of fetal polycystic kidney by ultrasound. Aust. N.Z.J. Obstet. Gynecol. 10, 7-9 (1970)
- 89 Gates, G.F.: Ultrasonography of the urinary tract in children. Urol. Clin. N.Am. 7, 215-222 (1980)

- 90 Gellis, S.S., M. Feingold, F. Moyer: Picture of the month. Potters syndrome.
Am. J. Dis. Child. 118, 585-586 (1969)
- 91 Gilbert E., J. Opitz: Renal involvement in genetic-hereditary malformation syndromes.
in: Hamburger, J., J. Crosnier, J.-P. Grünfeld: Nephrology
NY 1979
- 92 Grim, K.B.: Bilateral renal and ureteral agenesis.
J. Urol. (Baltimore) 44, 397-400 (1940)
- 93 Grix, A., C. Curry, B.D. Hall: Patterns of mutiple malformations in infants of diabetic mothers.
Birth Defects 18, 3A, 55-77 (1982)
- 94 Gruber, G.B.: Beiträge zur Frage "gekoppelter" Mißbildungen (Akrocephalosyndaktylie und Dysencephalia spanchnocystica).
Beitr. pathol. Anat. 93, 459-476 (1934)
- 95 Habedank, M.: 18 Beobachtungen von Dysplasia renofacialis.
Z. Kinderheilkd. 88, 531-547 (1963)
- 96 Hack, M., J. Jaffe, J. Blankenstein, R.M. Goodman, M. Brish: Familial aggregation in bilateral renal agenesis.
Clin. Genet. 5, 173-177 (1974)
- 97 Hackelöer: persönl. Mitteilung an Huschens (112)
- 98 Hadlock, F.P.: Sonography of fetal urinary tract anomalies.
Am. J. Roentgenol. 137, 261-267 (1981)
- 99 Hammar, I., K. Roggenkamp: Augenveränderungen bei Dysplasia renofacialis (Potter Syndrom).
Klin. Mbl. Augenheilkd. 151, 534-539 (1967)

- 100 Hansmann, M., V. Patt, G. Leydenecker, O. Bellmann, M. Hamacher, W. Nocke: Ultraschalldiagnostik in Fällen von normalem und pathologischem Schwangerschaftsverlauf im Vergleich zu endokrinologischen Parametern.
Arch. Gynaecol. 214, 191-194 (1973)
- 101 Hansmann, M., W. Windemuth, O. Bellmann, M. Niesen, N. Lang: Neue Aspekte zur pränatalen Diagnostik fetaler Mißbildungen in der 2. Schwangerschaftshälfte.
Arch. Gynaecol. 219, 406-408 (1975)
- 102 Hansmann, M.: Potter Syndrom und andere Nierenanomalien.
in: Murken, J.D., S. Stengel-Rutkowski: Pränatale Diagnostik. Enk-Verl., Stuttgart (1978)
- 103 Hansmann, M., M. Niesen, H.J. Foedisch: Pränatale Ultraschalldiagnose des Potter Syndroms.
Gynäkologe 12, 69-74 (1979)
- 104 Herrmann, J., J.M. Opitz: Syndrome delineation. 2. inborn errors of metabolism, deformities, and variant familial developmental patterns.
- 105 Hillman, L.S., G.S. Sekon, R.L. Kaufman, H. Chen-Kung: Y/21 Translokation with gonadal and renal dysgenesis and cardiac rupture.
Am. J. Dis. Child. 128, 560-563 (1974)
- 106 Hilson, D.: Malformations of ears as sign of malformations of the genitourinary tract.
Br. Med. M. 2, 785-789 (1957)
- 107 Hinman, F.: Congenital bilateral absence of kidneys; a critical review with the repor of one additional case.
Surg. Gynecol. Obstet. 71, 101-105 (1940)

- 108 Hjalmarson, O., K.G. Sabel: Bilateral renal aplasia without Potters syndrome.
Acta Paed. Scand. 67, 121-123 (1978)
- 109 Höpker, W.W.: Mißbildungen
Springer Verlag, Berlin (1984)
- 110 Houston, J.B., P.M. Zeis: Intrauterine renal function and the amniotic fluid.
J. Physiol. (London) 257, 20-21 (1976)
- 111 Hsia, Y.E., M. Bratu, A. Herbordt: Genetics of the Meckel syndrome.
Pediatrics 48, 237-247 (1971)
- 112 Huschens, M.: Potter-I-Syndrom (Potter Syndrom).
Diss. med. Mainz (1981)
- 113 Ivermark, B.J., V. Oldfelt, R. Zetterström: Familial dysplasia of kidneys, liver and pancreas.
A probable genetically determined syndrome.
Acta Paediatr. Scand 48, 1-11 (1959)
- 114 Jeffcoate, T.N.A., J.S. Scott: Polyhydramnios and oligohydramnios.
Can. Med. Ass. 80, 77-86 (1959)
- 115 Juberg, R.C., E.F. Gilbert, R.S. Salisbury: Trisomy C in an infant with polycystic kidneys and other malformations.
J. Pediatr. 76, 598-603 (1970)
- 116 Källen, B., J. Winberg: Caudal mesoderm pattern of anomalies: From renal agenesis to sirenomelia.
Teratology 9, 99-111 (1974)
- 117 Kaffe, S., L. Godmilow, B.A. Walker, K. Hirschhorn: Prenatal diagnosis of bilateral renal agenesis.
Obstet. Gynecol. 49, 478-480 (1977)

- 118 Kaffe, S., J.S. Rose, L. Godmilow, B.A. Walker,
T. Kerenyi, N. Berates, P. Reyes, K. Hirschhorn:
Prenatal diagnosis of renal anomalies.
Am. J. Med. Genet. 1, 241-251 (1977)
- 119 Katschnig, H., G. Weissenbacher: Renofaziale Dys-
plasie.
Paediatr. Paedol. 10, 160-169 (1976)
- 120 Kaufman, R.L., B. Quinton, J.L. Ternberg: Poly-
dactyly/imperforate anus/vertebral anoma-
lies syndrome.
Lancet I, 841 (1970)
- 121 Kaufman, R.L.: Birth defects and oral contraceptives.
Lancet I, 1396 (1973)
- 122 Keirse, M.J.N.C., R.H. Meerman: Antenatal diagnosis
of Potter syndrome.
Obstet. Gynecol. 52, 64-67 (1978)
- 123 King, S.L., R.L. Ladda, S.J. Shochat: Monocygotic
twins concordant for tracheoesophageal
fistula and discordant for the VATER
association.
Acta Paed. Scand. 66, 783-785 (1977)
- 124 Kirkpatrick, J.A., M.L. Wagner, G.P. Pilling:
A complex of anomalies associated with
tracheoesophageal fistula and esophageal
atresia.
Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl.
Med. 95, 208-211 (1965)
- 125 Knöpfle, G., H.J. Födisch, M. Hansmann: Das Potter
Syndrom. Prä- und postnatale Diagnostik.
Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 66, 278-284 (1982)

- 126 Knudsen, J.B., B. Brun, H.C. Emus: Familial renal agenesis and urogenital malformations: Seminal vesicle cyst and vaginal cyst with bicornuate uterus in siblings.
Scand. J. Urol. Nephrol. 13, 109-112 (1979)
- 127 Kohler, H.G., K.R. Peel, R.A. Hoar: Extramembraneous pregnancy and amniorrhoea.
J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw. 77, 809-812 (1970)
- 128 Kohler, H.G.: An unusual case of sirenomelia.
Teratology 6, 295-302 (1972)
- 129 Kohn, G., P.F. Borns: The association of bilateral and unilateral renal aplasia in the same family.
J. Pediatr. 83, 95-97 (1973)
- 130 Kučera, J., W. Lenz, W. Maier: Mißbildungen der Beine und der caudalen Wirbelsäule bei Kindern diabetischer Mütter.
Dtsch. Med. Wschr. 90, 901-905 (1965)
- 131 Kučera, J., W. Lenz: Caudale Regression mit Ösophagusatresie und Nierenagenesie - ein Syndrom.
Z. Kinderheilkd. 98, 326-329 (1967)
- 132 Kühner, U., G. Buchinger, G. Fricke, H. Roman: Ein kasuistischer Beitrag zum Potter Syndrom, der Dysplasia renofacialis, mit und ohne Sirenomelie.
Klin. Pädiatr. 188, 289-294 (1976)
- 133 Kumar, A., S. Karan, B. Waghrey, V. Waghrey: A short case report of sirenomelia associated with the Potters syndrome.
Indian Pediatr. 15, 1049-1050 (1979)

- 134 Kusik, Mc V.A.: Mendelian inheritance in man.
6th edn. Baltimore, London (1983)
- 135 Landing, B.H.: Amnion nodosum: A lesion of the
placenta apparently associated with defi-
cient secretion of fetal urine.
Am. J. Obstet. Gynecol. 60, 1339-1342
(1950)
- 136 Leiber, B., G. Olbrich: Die klinischen Syndrome.
Bd 1 und 2.
Urban u. Schwarzenbeck, München (1972)
- 137 Lessen, H. van, A. Hintze: Aplasie beider Nieren
und gleichzeitige Anomalien anderer Organe
(Beschreibung dreier Fälle).
Mschr. Kinderheilkd. 111, 57-60 (1963)
- 138 Levin, H.: Bilateral renal agenesis.
J. Urol. 67, 86-91 (1952)
- 139 Liberman, M.M., J.M. Abraham, N.E. France: Associa-
tion between pneumomediastinum and renal
anomalies.
Arch. Dis. Childh. 44, 471-479 (1969)
- 140 Lilien, T.v., M. Bulla, B. Roth, E. Gladke: Renale
Dysplasie und damit verbundene Mißbildungen
des Harntrakts.
Kinderarzt 14, 569-573 (1983)
- 141 Loendersloot, E.W., M. Verjaal, N.J. Leschot:
Bilateral renal agenesis (Potter's syndrome)
in two consecutive infants.
Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol. 8,
137-142 (1978)
- 142 Lowry, R.B., R. Mac Lean, D.M. Mc Lean, B. Tischler:
Cataracts microcephaly, kyphosis, and limited
joint movement in two siblings: a new syndrome.
J. Pediatr. 79, 282-284 (1971)

- 143 Lurie, J.W., E.D. Cherstvoy: Renal agenesis as a diagnostic feature of the cryptophthalmos-syndactyly syndrome.
Clin. Genet. 25, 528-532 (1984)
- 144 Macht, A.H.: Bilateral renal agenesis.
Am. J. Dis. Child. 80, 297-299 (1950)
- 145 Madisson, H.: Über das Fehlen beider Nieren.
Zbl. allg. Path. Path. Anat. 60, 1-8 (1934)
- 146 Magee, M.C., D.T. Lucey, F.A. Fried: A new embryologic classification for urogynecologic malformations: the syndrome of mesonephric duct induced Muellierian deformities.
J. Urol. 121, 265-267 (1979)
- 147 Mälzer, G.: Die bilaterale Nierenagenesie.
Zbl. Gynecol. 90, 1145-1149 (1968)
- 148 Massobrio, M., G.F. Trosarelli, G. Monato, V. Aimone: Sindrome di Potter. Aspetti clinici, anatomo-patologici e considerazioni eziopatogenetiche.
Minerva Ginecol., 32, 496-503 (1981)
- 149 Mauer, S.M., R.L. Dobrin, R.L. Vernier: Unilateral and bilateral renal agenesis in monoamniotic twins.
J. Pediat. 84, 26-238 (1974)
- 150 Mecke, S., E. Passarge: Encephalocele, polycystic kidneys and polydactyly as an autosomal rezessive trait simulating certain other disorders: The Meckel syndrome.
Ann. Genet. 14? 97-103 (1971)
- 151 Meckel, J.R.: Beschreibung zweier durch sehr ähnliche Bildungsabweichung entstellter Geschwister.
Dtsch. Arch. Physiol. 7, 99-172 (1822)

- 152 Melnick, M., D. Bixler, K.S. Silk, H. Yune, W. Nance: Autosomal dominance of branchiootorenal dysplasia.
in: Bergsma, D. (Hrsg.): New chromosomal and malformation syndromes. Birth defects DAS XI (5), 121-128 (1975)
- 153 Melnick, M., D. Bixler, W.E. Nance, K.S. Silk, H. Yune: Familial branchio-oto-renal dysplasia: a new addition to the branchial arch syndromes.
Clin. Genet. 9, 25-34 (1976)
- 154 Melnick, M., H.E. Hodes, W.E. Nance, H. Yune, A. Sweeny: Branchio-oto-renal dysplasia and branchio-oto-dysplasia: two distinct autosomal dominant disorders.
Clin. Genet. 13, 425-442 (1978)
- 155 Mikelsaar, A.V.N., G.J. Lazjuk, J.W. Lurie, S. Tüür, M.E. Käosaar, R. Mikelsaar, V.E. Loolaid: A 4p-syndrome. A case Report.
Humangenetik 19, 345-347 (1973)
- 156 Millard, M.: The polydactyly/imperforate-anus/vertebral-anomalies syndrome.
Lancet, 156 (1969)
- 157 Miller, H.C.: The effect of diabetic and prediabetic pregnancies on the fetus and newborn infant.
J. Pediatr. 29, 455-461 (1946)
- 158 Miranda, D., R.A. Shinella, M.J. Finegold: Familial renal dysplasia: Mikrodisection studies in siblings with associated central nervous system and hepatic malformations.
Arch Path. 93, 483-491 (1972)

- 159 Miskin, M.: Prenatal diagnosis of renal agenesis by ultrasonography and maternal pyelography. (letter)
Am. J. Roentgenol. 132, 1025 (1979)
- 160 Miskin, M.: Diagnosis of renal agenesis using ultrasonography.
Br. J. Radiol. 53, 381-382 (1980)
- 161 Moerman, P., E. Verbeken, J.P. Fryus, P. Goddeeris, J.M. Lauweryns: The Meckel syndrome. Pathological and cytogenetic observations in eight cases.
Hum. Genet. 62, 240-245 (1982)
- 162 Monie, I.W.: Chlorambucil-induced abnormalities of the uro-genital system of rat fetuses.
Anat. Rec. 139, 145-153 (1961)
- 163 Morillo Cucci, G., J.L. Simpson, H. Halsey, J. German: Two sibs with bilateral renal agenesis.
Birth Defects 10, 169-170 (1974)
- 164 Müller, H.P.: Über doppelseitige Aplasie der Nieren bei Neugeborenen.
Zbl. Gynäk. 57, 1055-1059 (1933)
- 165 Müntefering, H., I. Schlüter: Beitrag zur Ätiologie der doppelseitigen Nierenagenesie.
Z. Morph. Anthropol. 58, 253-285 (1967)
- 166 Nation, E.F.: Renal agenesis; study of 30 cases.
Surg. Gynecol. Obstet. 79, 175-181 (1944)
- 167 Nation, E.F.: Renal aplasia. A study of 16 cases.
J. Urol. 51, 579-586 (1944)
- 168 Netter, F.H.: Farbatlanten der Medizin. Bd. 2: Niere und Harnwege.
Georg Thieme Verl., Stuttgart (1976)

- 169 Neu, R.L., Z. Kajir, L.J. Gardner, S.F. Nagyty, S. King: A letal syndrome of microcephaly with multiple congenital anomalies in three siblings.
Pediatrics 47, 610-612 (1971)
- 170 Nevin, N.C., W. Thompson, G. Davison, W.Z. Horner: Prenatal diagnosis of the Meckel syndrome.
Clin. Genet. 15, 1-4 (1978)
- 171 Niederalft, G., M. Türk, R. Fischer: Dysplasia renofacialis. Potter-I-Syndrom.
Med. Welt 21, 865-868 (1971)
- 172 Nora, J.J., A.H. Nora: Birth defects and oral contraceptives.
Lancet 1., 941-942 (1973)
- 173 Nora, A.H., J.J. Nora: A syndrome of multiple congenital anomalies associated with teratogenic exposure.
Arch. Envir. Hlth. 30, 17-21 (1975)
- 174 Oliver, J.: A new look at the development of the nephros and the kidney and their relations to renal cystic disease.
in: Internat. Nierensympos. Würzburg, Thieme Verl., Stuttgart 1962
- 175 Opitz, J.M., J.J. Howe: The Meckel syndrome (Dysencephalia spanchnocystica, the Gruber Syndrome): Birth Defects 5/2: 167-179 (1969)
- 176 Opitz, J.M., J. Herrmann, J.C. Pettersen, E.T. Bersu, S.C. Colacino: Terminological, diagnostic, nosological, and anatomical-developmental aspects of developmental defects in man. Part I.: Terminological and epistemological considerations of human malformations.
Adv. Hum. Genet. 9, 71-107 (1979)

- 177 Oppermann, J.: Beitrag zur Dysplasia reno-facialis.
Msch. Kinderheilkd. 114, 397-400 (1966)
- 178 Oppermann, J.: Vier Beobachtungen von Dysplasia
reno-facialis.
Zbl. Gynaecol. 89, 705-710 (1967)
- 179 Osmond, R.: Report of 3 cases of bilateral renal
agenesis.
Med. J. Aust. 1, 42-43 (1955)
- 180 Ostertag, B.: Nierendysplasien bei den dysraphischen
Äquivalenten in Hirn und Rückenmark (zu-
gleich als konstitutionspathologisches
Problem).
Z. Urol. 49, 339-360 (1954)
- 181 Pashayan, H.M., T. Dowd, A.V. Nigro: Bilateral
absence of the kidneys and ureters- three
cases reported in one family.
J. Med. Genet. 14, 205-209 (1977)
- 182 Passarge, E., J.M. Sutherland: Potter's syndrome;
chromosomal analysis of three cases with
Potter's syndrome or related syndromes.
Am. J. Dis. Child. 109, 80-84 (1965)
- 183 Passarge, E., W. Lenz: Syndrome of caudal regression
in infants of diabetheic mothers: observa-
tion of further cases.
Pediatrics 37, 672-675 (1966)
- 184 Pena, S.D.J., M.H.K. Shokeir: Autosomal recessive
cerebro-oculo-facio-skeletal (COFS-)
syndrome.
Clin. Genet. 5, 285-293 (1974)
- 185 Perlman, M., M. Levin: Fetal pulmonary hypoplasia,
anuria, and oligohydramnios: clinicopatho-
logic observations and review of the
litterature.
Am. J. Obst. Gynecol. 118, 119-1123 (1974)

- 186 Perlman, M., J. Williams, A. Ornoy: Familial uteric bud anomalies.
J. Med. Genet. 13, 161-162 (1976)
- 187 Pescia, G., K.A. Evans, C.O. Carter: The risk of recurrence for renal agenesis. (Abstract 237, p. 94.V.)
in: Armendarres, S., R. Lisker (Hrsg.): Internat. Congr. Hum. Genet., Mexico city, Oct. 1976
(Intern. Congr. Series, 397)
- 188 Pfefferkorn, J.R., H. Löser, G. Pöschel: Herzfehler bei Patienten mit VATER-Assoziation.
Pädiatr. Praxis 25, 265-272 (1981)
- 189 Pfeiffer, R.A.: Chromosomenanomalie bei einem Neugeborenen mit renofacialer Dysplasie.
Dtsch. Med. Wschr. 46, 2192-2195 (1964)
- 190 Pflueger, S.M.V., L.J. Scott, L.M. Moore: Trisomy 7 and Potter syndrome.
Clin. Genet. 25, 543-548 (1984)
- 191 Pinsky, L.: A community of human malformation syndromes involving the Muellerian ducts, distal extremities, urinary tract, and ears.
Teratology 9, 65-79 (1974)
- 192 Pinssan, C.G., B. Cuvelier, C. Lenaerts, B. le Mareschal, C. Régnet, B. Risbourg: Le syndrome cerebro-oculo-facio-skeletique.
Arch. franc. Pédiat. 36, 379 (1979)
- 193 Potter, E.L.: Bilateral renal agenesis.
J. Pediatr. 29, 68-76 (1946)
- 194 Potter, E.L.: Facial characteristics of infants with bilateral renal agenesis.
Am. J. Obstet. Gynecol. 51, 885-888 (1946)

- 195 Potter, E.L.: Bilateral absence of ureters and kidneys. A report of 50 cases.
Am. J. Obstet. Gynecol. 25, 3-12 (1965)
- 196 Potter, E.L.: Normal and abnormal development of the kidney.
Year Book Med. Publishers, Chicago (1972)
- 197 Potter, E.L.: Oligohydramnios: Further comment.
J. Pediatr. 84, 931-932 (1974)
- 198 Potter, E.L., J.M. Craig: Pathology of the fetus and the infant.
Year Book Med. Publishers, London (1976)
- 199 Pramanik, A.K., G. Altshuler, I.J. Light, J.M. Sutherland: Prune-belly-syndrome associated with Potter (renal nonfunction) syndrome.
Am. J. Dis. Child. 131, 672-674 (1977)
- 200 Preus, M., F.C. Fraser: The cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome.
Clin. Genet. 5, 294-297 (1974)
- 201 Preus, M., P. Kaplan, T.H. Kirkham: Renal anomalies and oligohydramnios in the cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome.
Am. J. Dis. Child. 131, 62-64 (1977)
- 202 Quan, L., D.W. Smith: The VATER association: Vertebral defects, Analatresia, I-E fistula with esophageal atresia, R adial and Renal dysplasia: A spectrum of associated defects.
J. Pediatr. 82, 104-107 (1973)
- 203 Ratten, G.J., N.A. Beischer, D.W. Fortune: Obstetric complications when the fetus has Potter's syndroms.
I. Clinical considerations.
Am. J. Obstet. Gynecol. 115, 890-896 (1973)

- 204 Reale, F.R., J.R. Esterly: Pulmonary hypoplasia; a morphometric study of the lungs of infants with diaphragmatic hernia, anencephaly, and renal malformations. *Pediatrics* 51, 91-96 (1973)
- 205 Rinaldi, R., R. Ribacchi: Didue casi di sindrome di Potter. *Acta Paed. Lat.* 32, 367-373 (1979)
- 206 Rizza, J.M., S.E. Downing: Bilateral renal agenesis in two female siblings. *Am. J. Dis. Child.* 121, 60-63 (1971)
- 207 Roberge, J.L.: Sympodia in identical twins. *JAMA* 186, 728-729 (1963)
- 208 Roodhooft, A.M., J.C. Birnholz, L.B. Holmes: Familial nature of congenital absence and severe dysgenesis of both kidneys. *N. Engl. J. Med.* 310, 1341-1345 (1984)
- 209 Rosenbaum: Über doppelseitige Nierenaplasie. *Frankf. Z. Path.* 41, 136-159 (1931)
- 210 Rosenfeld, L.: Renal agenesis (questions and answers). *JAMA* 170, 1247-1248 (1959)
- 211 Rübsamen, H.: Über die teratogenetische Wirkung des O₂-Mangels in der Frühentwicklung. *Beitr. Pathol. Anat.* 112, 336-379 (1952)
- 212 Say B., P.S. Gerald: A new polydaktyly/imperforate anus/vertebral anomalies syndrome. *Lancet* 2, 688 (1968)
- 213 Say B., D. Greenberg, R. Harris, S.L. De Long, J.G. Coldwell: The radial dysplasia/imperforate anus/vertebral anomalies syndrome (the VATER association): Developmental aspects and eye findings. *Acta Paed. Scand.* 66, 233-235 (1977)

- 214 Scalerico, A., A. Giustizieri, G. Ceccarelli, S. Stella: La sindrome di Potter: presentazione di un caso con alcune particolarità ed esame della letteratura più recente.
Minerva Pediatr. 32, 837-844 (1980)
- 215 Schmidt, W., F. Kubli, T. Schröder: Ultrasonographische Befunde beim Potter Syndrom.
Geburtshilfe Frauenheilkd. 41, 374-381 (1981)
- 216 Schmidt, W., T.-M. Schröder, G. Buchinger, F. Kubli: Genetics, pathoanatomy and prenatal diagnosis of Potter-I-syndrome and other urogenital tract diseases.
Clin. Genet. 22, 105-127 (1982)
- 217 Schmidt, W., W. Leucht, R. Boos, J. Toriverdian, D. Rabe, Ch. Walter, D. Haberling: Sonographische Diagnostik schwerer totaler Fehlbildungen.
Geburtsh. u. Frauenheilkd. 45, 511-524 (1985)
- 218 Schmidt, E.C.H., A.A. Hartley, R. Bower: Renal aplasia in sisters.
Arch. Path. 54, 403-406 (1952)
- 219 Schönenberg, H.: Kryptophthalmus Syndrom.
Klin. Pädiatr. 185, 165-172 (1973)
- 220 Schinzel, A., C. Homberger, T. Sigrist: Bilateral renal agenesis in 2 male sibs born to consanguineous parents.
J. Med. Genet. 15, 314-316 (1978)
- 221 Schubert, G.E.: Niere und ableitende Harnwege.
in: Pathologie, Hrsg. Remmler, W., Springer Verl., Berlin 1984

- 222 Scigalla, P., W. Biewald, T. Lennert, J. Giffel, H.J. Kaufman: Postnatal follow-up of perinatally diagnosed renal malformations.
Int. J. Pediatr. Nephrol. 4, 67 (1983)
- 223 Selby, G.W., A.H. Parmelee: Bilateral renal agenesis and oligohydramnios.
J. Pediatr. 48, 70-72 (1956)
- 224 Seller, M.J., A.C. Berry: Amniotic fluid AFP and fetal renal agenesis.
Lancet 1, 660 (1978)
- 225 Silverman, J.L.: Eosinophile infiltration in the pancreas of infants of diabetic mothers.
Diabetes 12, 528-537 (1963)
- 226 Smith, H.G.: Bilateral renal agenesis.
Can. Med. Assoc. 65, 148 (1951)
- 227 Smith, D.W.: The VATER-association.
Am. J. Dis. Child. 128, 767 (1974)
- 228 Smith, D.W.: Recognizable patterns of human Malformation.
3. Ed W.B. Saunders Company, Philadelphia (1982)
- 229 Stechele, U., E. Straub: Potter Syndrom.
Klin. Pädiatr. 190, 139-146 (1978)
- 230 v. Stockhausen, H.B.: Beitrag zur Problematik der Dysplasia renofacialis.
Z. Kinderheilkd. 105, 303-323 (1969)
- 231 Sugar, H.S.: The cryptophthalmos-syndactyly-syndrome.
Am. J. Ophthalm. 66, 897-899 (1968)

- 232 Sylvester, P.E., D.R. Hughes: Congenital absence of both kidneys; a report of 4 cases.
Br. Med. J. 1, 77-79 (1954)
- 233 Symchynch, P.S., P. Winchester: Animal model of human disease: Potters syndrome.
Am. J. Path. 90, 779-782 (1978)
- 234 Temtamy, S.A., J.D. Miller: Extending the scope of VATER-association: definition of the VATER syndrome.
J. Pediatr. 85, 345-349 (1974)
- 235 Thalhammer, O., D. Lachmann, S. Scheibenreiter: "Caudale Regression" beim Kind einer 18 jährigen Frau mit Prädiabestes.
Z. Kinderheilkd. 102, 346-355 (1968)
- 236 Thomas, I.T., K.W. Smith: Oligohydramnios, cause of the non-renal features of Potters syndrome, including pulmonary hypoplasia.
J. Pediatr. 84, 811-814 (1974)
- 237 Toomey, F.B., P. Fritzsche, E. Carlsen, H. Caggiano: Application of aortography and ultrasound in evaluation of renal agenesis.
Pediatr. Radiol. 6, 168-171 (1978)
- 238 Toricelli, M., L. De Luca, Pansini: Variabilità clinica della sindrome di Potter. Presentazione di due casi.
Minerva Pediatr. 32, 1001-1006 (1981)
- 239 Tünte, W.: A new polydactyly/imperforate-anus/vertebral-anomalies syndrome?
Lancet 2, 1081-1082 (1968)

- 240 Turner, G.: A second family with renal, vaginal and middle ear anomalies.
J. Pediatr. 76, 641 (1970)
- 241 Uhlig, H.: Mißbildungen unerwünschter Kinder.
Ärztl. Wschr. 12, 61 (1957)
Zit. 6. Müntefering u. Schlüter (163)
- 242 Varnek, L.: Cryptophthalmus, dysencephaly, syndactyly and renal aplasia, report of a case.
Acta ophthal. 56, 302-313 (1978)
- 243 Völpel, M.-L.: Morphologie und Systematik der angeborenen Zystennieren im Kindesalter.
Diss. med. Lübeck (1977)
- 244 Wagner, M.L., A.J. Rudolph, E.B. Singleton: Neonatal defects associated with abnormalities of the amnion and the amniotic fluid.
Radiol. Clin. N. Am. 6, 279-294 (1968)
- 245 Waring, G.O., J.A. Shields: Partial unilateral cryptophthalmos with syndactyly, branchycephaly, and renal anomalies.
Am. J. Ophthalm. 79, 437-440 (1975)
- 246 Warkany, J.: Syndromes.
Am. J. Dis. Child. 121, 365-370 (1971)
- 247 Weber, L.L., S.L. Israel: Renal agenesis and oligohydramnios.
Obstet. Gynecol. 12, 575-580 (1958)
- 248 Welch, R.G.: The Potter syndrome of renal agenesis.
Br. Med. J. 1, 1102-1103 (1958)
- 249 Whitehouse, M., V. Montrose: Renal agenesis in nontwin siblings.
Am. J. Obstet. Gynecol. 116, 880-882 (1973)

- 250 Williams, H.J.: Sympodia.
A.M.A. Arch. Path. 74, 472-474 (1962)
- 251 Williamson, D.A.J.: A syndrome of congenital malformations possibly due to maternal diabetes.
Dev. Med. Child. Neurol. 12, 145 (1970)
- 252 Wilson, J.G.: Differentiation and the reaction of rat embryos to radiation.
J. Cell. Comp. Physiol 43, 11-37 (1954)
- 253 Winter, J.S.D., G. Kohn, W.J. Mellman, S. Wagner:
A familial syndrome of renal, genital, and ear anomalies.
J. Pediatr. 72, 88-93 (1968)
- 254 Wladimiroff, J.W., S. Campbell: Fetal urine-production rates in normal and complicated pregnancy.
Lancet 1, 151-154 (1974)
- 255 Wolff, E.: Les bases de la tératogénèse expérimentale des vertébrés amniotes après les Méthodes directes.
Arch. anat. 22, 1- (1936)
- 256 Wolfstrieqel, L.: Miscellanea curiosa medico-physika.
Jena: Academia Naturae Curiosum 36 (1671)
zit. b. v. Stockhausen
- 257 Woolf, R.B., W.M. Allen: Concomitant malformations. The frequent, simultaneous occurrence of congenital malformations of reproductive and urinary tracts.
Am. J. Obstet. Gynecol. 2, 236-265 (1953)
- 258 Yunis, E., E. Ramirez, J.G. Uribe: Full trisomy 7 and Potter syndrome.
Hum. Genet. 54, 13-18 (1980)

- 259 Zerres, K., M.-C. Völpel, H. Weiß: Cystic kidneys: genetics, pathologic anatomy, clinical picture, and prenatal diagnosis.
Hum. Genet. 68, 104-135 (1984)
- 260 Zonana, J., D.L. Rimoïn, D.W. Hollister, R.S. Lachman, D.A. Sarti, M.M. Kaback: Renal agenesis—a genetic disorder.
Am. Pediatr. Soc. 86th Ann. Meeting, Abstr. 713.
Pediat. Res. 10, 420 (1976)
- 261 Zonana, J., J.H. Di Leberti: Congenital and hereditary urinary tract disorders.
In Emery A.E.H., D.L. Rimoïn: Principles and practice of medical genetics.
Edinburgh London Melbourne NY 1983

Lebenslauf

Name	Huber, Gottfried Stephan
Geburtsdatum	6. April 1951
Geburtsort	Neustadt a.d. Waldnaab
Eltern	Dr.rer.pol. Hans Huber, ehem. Kaufmann Dr.phil. Irmgard Huber, geb. Strasser, ehem. Gymnasiallehrerin
Geschwister	Dr.phil.habil. Christiph Huber, geb. 1944 Dr.med. Reinald Huber, geb. 1946 Dr.med. Birgit Huber Lutteroth, geb. 1947
Familienstand	seit 1976 verheiratet mit Irmgard Huber, geb. Korsche, Lehrerin, 2 Kinder
Schulbildung	1957-61 Max-Reger-Volksschule in Weiden/Opf. 1961-71 Humanistischer Zweig des Augustinus- Gymnasiums in Weiden/Opf. 1971-78 Studium der Chemie und Biologie an der LMU München 1978-84 Studium der Humanmedizin an der LMU München
Prüfungen	Abitur Juni 1971 Staatsexamen für das Gymnasiallehramt in Chemie und Biologie Juni 1978 Staatsexamen in Humanmedizin Nov. 1984
Sonstiges	1978/79 Referendariat am Erasmus-Grasser- Gymnasium in München Approbation Nov. 1984 Seit 1. Oktober 1985 Arzt am Max-von-Pet- tenkofer Institut für Medizinische Mikro- biologie der LMU München

